UNTERSUCHUNGEN ÜBER AMAVADIN, DEN VANADIUMKOMPLEX DES FLIEGENPILZES

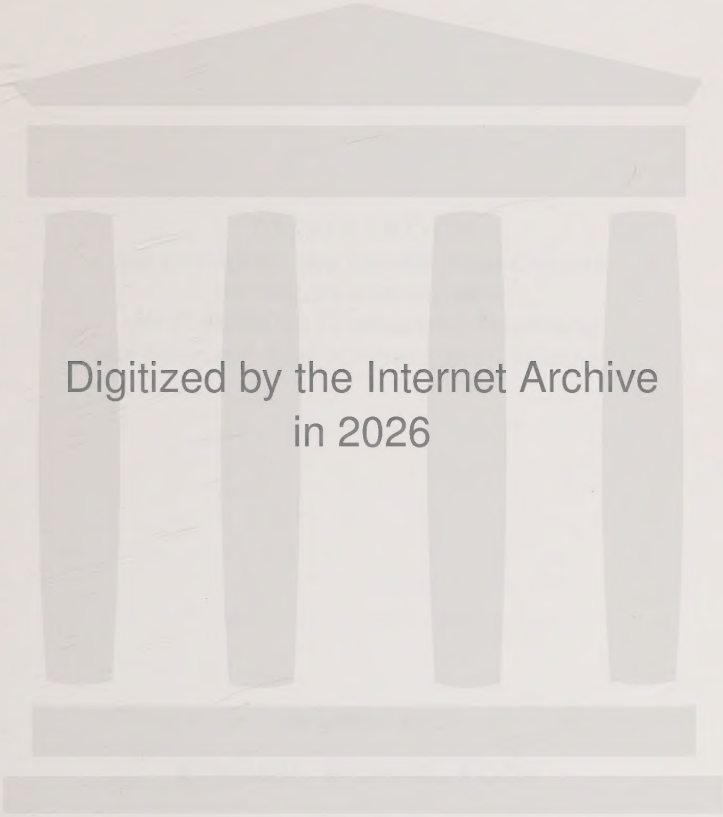
DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

ECKHARD MICHAEL KOCH

aus Reutlingen

1986


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0004

UNTERSUCHUNGEN ÜBER AMAVADIN, DEN VANADIUMKOMPLEX DES FLIEGENPILZES

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

ECKHARD MICHAEL KOCH

aus Reutlingen

1986

Tag der mündlichen Prüfung:	5. Dezember 1986
Dekan:	Prof. Dr. D. Mecke
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Bayer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Kneifel

Diese Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen in der Zeit von November 1983 bis September 1986 durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Ernst Bayer, möchte ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, seine wertvollen Anregungen und sein stetes Interesse herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. G. Anderegg, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, danke ich für sehr wertvolle Diskussionen über die komplexchemischen Fragen, die Überlassung einer potentiometrischen Titrationsanlage und die Durchführung der thermodynamischen Messungen. Herrn Diplom-Chemiker M. Räber und Herrn T. Kemper, Eidgenössische Technische Hochschule, danke ich für die Durchführung zahlreicher Titrationen.

Herrn Prof. Dr. H. Kneifel, Institut für Biotechnologie, Kernforschungsanlage Jülich, danke ich für wertvolle Diskussionen und für den flüssigkeitschromatographischen Nachweis von Amavadin in Pilzen.

Für die Durchführung und Interpretation der Elektronen-Kern-Doppelresonanzexperimente danke ich Herrn Prof. Dr. H. van Willigen, Universität Boston, Boston Massachusetts.

Die untersuchten Pilze wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. C. Bas, Rijksherbarium, Leiden, Niederlande; Prof. Dr. H.E. Bigelow, Universität von Massachusetts, Amherst, USA; Prof. Dr. T. Ulvinen, Universität von Oulu, Oulu, Finnland; Prof. Dr. D. Lamoure, Universität von Lyon, Villeurbanne, Frankreich und Dr. Kost, Institut für Botanik, Universität Tübingen.

Der Hermann Schlosser Stiftung Frankfurt, danke ich für ein Promotionsstipendium.

Für Monika

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	AMAVADIN	5
3.	SYNTHESE VON N-HYDROXY-2,2'-IMINODIPROPIONSÄURE UND N-HYDROXYIMINODIESSIGSÄURE	11
4.	UNTERSUCHUNG DER STEREOCHEMIE BEI DER SYNTHESE OPTISCH AKTIVER 2,2'-N-HYDROXYIMINODIPROPIONSÄURE	22
4.1.	Gaschromatographische Enantiomerentrennung von Halogenfettsäuren an Chirasil-Val	24
4.2.	Trennung der optischen Isomeren von 2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure	44
4.3.	Ergebnis und Diskussion der stereochemischen Untersuchungen	47
5.	KOMPLEXIERUNGSEIGENSCHAFTEN VON N-HYDROXY-2,2'-IMINODIPROPIONSÄURE UND EINIGEN STRUKTURELL ENG VERWANDTEN VERBINDUNGEN	50
5.1.	Methoden zur Bestimmung von Komplexbildungskonstanten	51
5.2.	Komplexbildung mit Calzium, Kobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Cadmium und Aluminium	59
5.3.	Chemie des Vanadiums in wäßrigen Lösungen	70
5.4.	Komplexbildung mit Vanadium(IV)	72
5.5.	Diskussion der Ergebnisse	88
6.	STRUKTURUNTERSUCHUNGEN AN KOMPLEXEN DES VANADYL-KATIONS MIT N-HYDROXYIMINODIESSIGSÄURE UND N-HYDROXYIMINODIPROPIONSÄURE	93
6.1.	Struktur von V(IV)- und Hydroxylaminkomplexen	95
6.2.	Schwingungsspektren	102
6.3.	Elektronenspinresonanzspektren	115
6.4.	Elektronen-Kern-Doppelresonanzspektren	123
6.5.	Diskussion der Ergebnisse	130

7. SYNTHESE UND KOMPLEXBILDUNGSEIGENSCHAFTEN WEITERER N-HYDROXYAMINOCARBONSÄUREN 132
7.1. Synthese der Liganden 133
7.2. Komplexbildung 136
8. VANADIUM IN PILZEN 143
9. EXPERIMENTELLER TEIL 153
9.1. Geräte 153
9.2. Chemikalien und Reagenzien 154
9.3. Synthese von Halogencarbonsäuren 155
9.4. Synthese der Komplexliganden 163
9.5. Synthese der Metallkomplexe 174
9.6. Weitere experimentelle Arbeiten 179
10. LITERATURVERZEICHNIS 184
11. ANHANG 200
12. ZUSAMMENFASSUNG 213

Liste der verwendeten Abkürzungen

IDE	Iminodiessigsäure
IDP	2,2'-Iminodipropionsäure
HIDE	N-Hydroxyiminodiessigsäure
HIDP	N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure

Die Schreibweise VOL_2 wird in der gesamten Arbeit für die Vanadium(IV)komplexe von N-Hydroxyiminodiessigsäure und N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure verwendet, obwohl in diesen Komplexen wahrscheinlich der Vanadylsauerstoff abgespalten ist (vergleiche Kapitel 6.).

1. EINLEITUNG

Vanadium wurde 1801 von Manuel del Rio in mexikanischen Bleierzen gefunden. Jedoch war sich der Entdecker seiner Sache nicht sicher, so daß er seine Entdeckung später wieder zurückzog. 1830 fand Sefström das Vanadium in schwedischen Eisenerzen und benannte es nach Freya Vanadis, der nordischen Göttin der Liebe, Jugend und Schönheit, wohl auf Grund der Vielzahl leuchtender Farben seiner Verbindungen. 1831 wurde es von Berzelius beschrieben, seine Chemie wurde aber erst 1870 durch Roscoe aufgeklärt. Vanadium wird heute in der Hauptsache in Form von Ferrovanadin als Legierungsmetall in der Stahlindustrie und als Katalysator in der chemischen Industrie verwendet[1]. Es ist eines der am weitesten verbreiteten Elemente und ist zu 0.018 % am Aufbau der Erdrinde beteiligt. Der Durchschnittsgehalt der Eruptivgesteine beträgt 0.015 %, der Schiefer und Tone etwa 0.012 %[1]. In einigen biologischen Systemen finden sich bemerkenswert hohe Konzentrationen an Vanadium.

Bereits 1911 fand Henze Vanadium in den Ascidien, die zum Unterstamm der Manteltiere (Tunicaten) gehören, und beschrieb damit den ersten Fall einer Vanadiumanreicherung in biologischen Systemen [2]. Das Vanadium wird durch ein spezifisches Transportsystem der Plasmamembran gebenüber der Konzentration im Meerwasser (etwa 50 nM) millionenfach angereichert. Vanadat wird zu Vanadium(IV), in einigen Spezies zu Vanadium(III) reduziert und in Konzentrationen bis zu 1 M in speziellen Vakuolen, den Vanadocyten gespeichert[3,4]. Trotz zahlreicher Untersuchungen ist bis heute unbekannt, ob das Vanadium in den Ascidien in anorganischer Form oder komplexgebunden vorliegt[7].

Die biologische Funktion der Vanadocyten ist ungeklärt[5]. Da die Tunicaten, die in ihrer Entwicklungsstufe auf der

Grenze zwischen Wirbellosen und Wirbeltieren stehen, kein Hämoglobin zum Sauerstofftransport besitzen, wurde lange Zeit vermutet, daß hier eine archaische Lücke der Evolution vorliegt, wo möglicherweise Vanadiumverbindungen die ansonsten übliche Rolle des Eisens beim Sauerstofftransport innehaben. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß die Vanadocyten in Ascidia nigra keine Bedeutung für einen reversiblen Sauerstofftransport besitzen[6].

Ter Meulen gelang es 1931 erstmals, Vanadium im Fliegenpilz Amanita muscaria,in dem es in Konzentrationen bis zu 250 ppm vorkommt nachzuweisen[9]. Spätere Untersuchungen zeigten, daß andere Pilze, auch der Gattung Amanita, weitaus weniger Vanadium enthalten[10]. Auf Grund von ESR-Spektren konnte auf das Vorliegen von vierwertigem Vanadium geschlossen werden und 1972 isolierten E. Bayer und H. Kneifel aus Amanita muscaria einen niedermolekularen Vanadiumkomplex, dem sie den Namen Amavadin gaben[11,12].

In Erdölen und Ölschiefern ist das Vanadium bis zu 1800 ppm in Form von Porphyrinkomplexen angereichert[13]. Das Porphyringerüst ist zweifellos biologischen Ursprungs, jedoch erfolgte der Einbau des Vanadiums wahrscheinlich sekundär. Während der Wanderung durch die Gesteinsschichten, werden die schwächer gebundenen Metalle Magnesium und Eisen durch Vanadium und teilweise Nickel ersetzt. Hinweise hierauf geben die erst kürzlich erfolgte Strukturbestimmung eines Vanadylporphyrins durch Röntgenstrukturanalyse und Untersuchungen des Metallaustausches in Porphyrinen[8,14].

Bei der Betrachtung dieser bemerkenswerten Anreicherungsphänomene darf jedoch nicht vergessen werden, daß in allen Lebewesen Spuren von Vanadium gefunden werden. Bei Säugetierzellen ist diese Konzentration im allgemeinen jedoch

geringer als 50 ppb[15]. Vanadium ist in Spuren essentiell für das normale Wachstum von Grünalgen[16] und stimuliert in Konzentrationen von 1-100 ppb das Wachstum von Braun- und Grünalgen[17]. In Ratten wurde durch Verfütterung einer extrem vanadiumarmen Diät eine Beeinträchtigung des normalen Wachstums festgestellt[18]. Die Experimente, die von verschiedenen Arbeitsgruppen hierzu später durchgeführt wurden,sind jedoch widersprüchlich, und die Frage nach dem essentiellen Charakter dieses Elements bleibt ungeklärt. Einen Überblick hierzu gibt F.H. Nielsen[19].

1975 fanden Carney und Mitarbeiter einen Inhibitor der Na^+- K^+-ATPase in kommerziell erhältlicher ATP aus Pferdemuskeln[20]. Später wurde dieser Inhibitor als Vanadat identifiziert[21]. Dies führte zu der wichtigen Erkenntnis, daß Vanadat biochemische Reaktionen zu beeinflußen vermag, in denen Phosphat eine Rolle spielt. Die hierzu notwendigen Konzentrationen sind sehr niedrig und bewegen sich in Bereichen, die auch im Organismus vorkommen. Da der Übertragung von Phosphat in vielen Stoffwechselvorgängen eine Schlüsselrolle zukommt - Energieumwandlungen, Stofftransport und viele Regulationsmechanismen sind mit der Umwandlung von Phosphaten verknüpft - könnte dem Vanadium eine wichtige physiologische Kontrollfunktion zukommen. Vanadat wirkt stark harntreibend, eine Rolle bei Hypertonie und Zyklothymie wird neuerdings diskutiert[22]. Höhere Vanadiumkonzentrationen wirken bei Säugern akut toxisch. Bei Mäusen liegt die LD 50 bei intraperitonealer Aufnahme bei etwa 10 mg/kg Körpergewicht, während die Toxizität bei peroraler Aufnahme wesentlich geringer ist[1].

Die Entdeckung von Cantley und Mitarbeitern[21], daß Vanadat als Inhibitor der Na^+ - K^+-ATPase wirkt, führte zu intensiven Untersuchungen über weitere biologische Funktionen des Vanadiums. Die bisherigen Ergebnisse sind jedoch unbefriedigend und die Angaben verschiedener Arbeitsgruppen teilweise widersprüchlich.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Struktur und den Eigenschaften des Amavadins, der einzigen bisher aus biologischen Systemen rein isolierten Vanadiumverbindung. Sie stellt einen Beitrag zur Kenntnis der Chemie dieses Metalls in lebenden Organismen dar.

2. AMAVADIN

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel erwähnt, isolierten E. Bayer und H. Kneifel[11,12] durch Kombination von Gel- und Ionenaustauschchromatographie eine blaue, vanadiumhaltige Substanz aus dem Fliegenpilz Amanita muscaria und nannten sie Amavadin. Die Molekulargewichtsbestimmung deutete auf einen niedermolekularen Komplex hin. Lichtabsorption und das Elektronenspinresonzspektrum zeigten, daß Vanadium in der Oxidationsstufe +IV vorliegt. Eine direkte Abspaltung des niedermolekularen Liganden gelang jedoch nicht. Durch Behandlung mit Zink/Salzsäure und anschließende Ionenaustauschchromatographie konnten die Autoren 2,2'-Iminodipropionsäure 2 als Reaktionsprodukt identifizieren. Weitere Versuche zeigten jedoch, daß es sich hierbei nicht um den Liganden des natürlichen Komplexes handelte. Ein nach Behandlung des Komplexes mit Methanol/Schwefelsäure erhaltener Ester wurde durch kombinierte Gaschromatographie/Massenspektrometrie und kernmagnetische Resonanz als N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäuredimethylester 3 identifiziert. E. Bayer und H. Kneifel schlossen hieraus und aufgrund einer genaueren Analyse des Elektronenspinresonanzspektrums[23], daß natürliches Amavadin die Struktur 1 besitzt (vergleiche Abbildung 1).

N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure 4 besitzt 2 asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome. Hieraus resultiert die Existenz eines Enantiomerenpaares und einer optisch inaktiven Mesoform. Aus dem Vergleich des Circulardichroismus von natürlichem und synthetischem Amavadin (vergleiche Kapitel 4, Literatur 12 und 24), schlossen E. Bayer und H. Kneifel auf das Vorliegen der L-(2S,2'S)-Konfiguration des Liganden im natürlich vorkommenden Komplex.

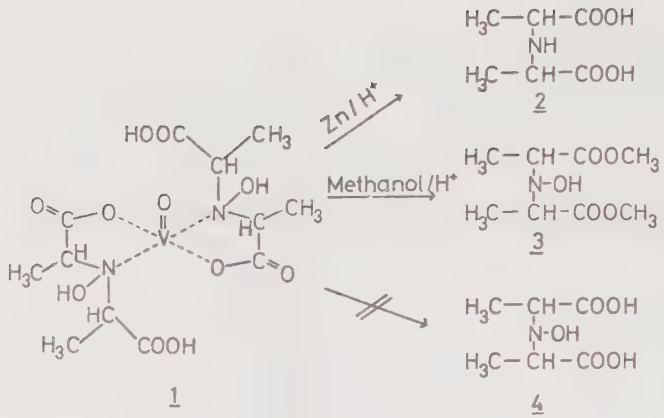


Abb. 1: Struktur und Abbaureaktionen des niedermolekularen Vanadiumkomplexes Amavadin aus Amanita muscaria nach Bayer und Kneifel[11,12].

Die Übereinstimmung der Spektren ist jedoch nicht befriedigend (vergleiche Abbildung 2). Während im Bereich von 550 nm beim natürlichen Amavadin ein positiver Cotton-Effekt auftritt, zeigt der synthetische Komplex aus L-(2S, 2'S)-N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure das umgekehrte Verhalten. Auch im Bereich unterhalb von 400 nm besteht keine vollständige Übereinstimmung.

Unter der Annahme, daß die reduktive Bildung von 2,2'-Iminodipropionsäure 2 aus Amavadin unter Konfigurationserhalt der chiralen Kohlenstoffatome erfolgt, ist eine eindeutige Konfigurationszuordnung des Liganden im natürlichen Komplex möglich. Die Konfiguration von 2 wurde bereits 1942 durch P. Karrer und R. Appenzeller durch Synthese aus Alanin geklärt[27].

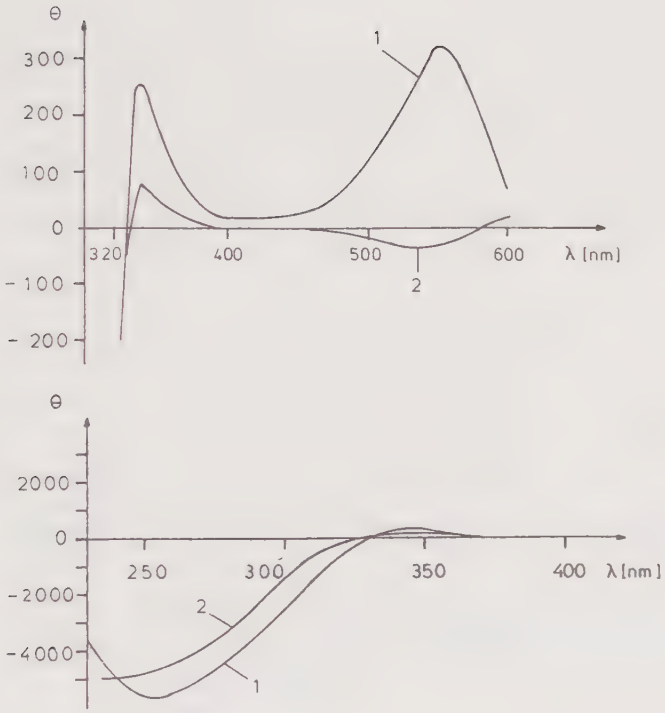
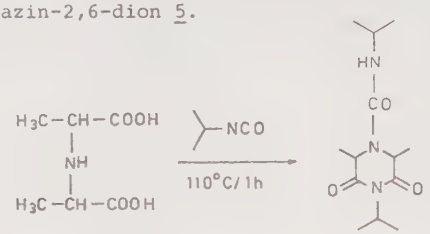


Abb. 2: Circulardichroismus von natürlichem Amavadin aus Amanita muscaria (Kurve 1) und dem synthetischen Komplex aus L-(2S,2'S)-N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure (Kurve 2) bei verschiedener Ordinaten und Abszissendehnung.

Die durch Reduktion erhaltenen Mengen von 2 sind jedoch für eine Bestimmung der optischen Drehung nicht ausreichend. Die Zuordnung gelingt durch Gaschromatographie an Chirasil-Val[26]. Aufgrund der geringen Flüchtigkeit von

2 ist hierzu Derivatisierung erforderlich. Methyl- und Ethylester sowie diastereomere Diamide des 1-Phenylethylamins sind ungeeignet[25]. Durch Reaktion von 2,2'-Iminodipropionsäure 2 mit Isopropylisocyanat erfolgt die Bildung von 1-Isopropyl-4-(N-isopropylcarbamoyl)-3,5-dimethylperhydropyrazin-2,6-dion 5.



5

Die Strukturaufklärung von 5 erfolgt durch kombinierte Gaschromatographie/Massenspektrometrie. Das Massenspektrum von 5 zeigt Abbildung 3. Die Entstehung der wichtigsten Fragmentionen ist in Abbildung 4 zusammengefaßt. Als Nebenprodukte werden N,N'-Diisopropylharnstoff und N,N',N''-Triisopropylbiurett gebildet.

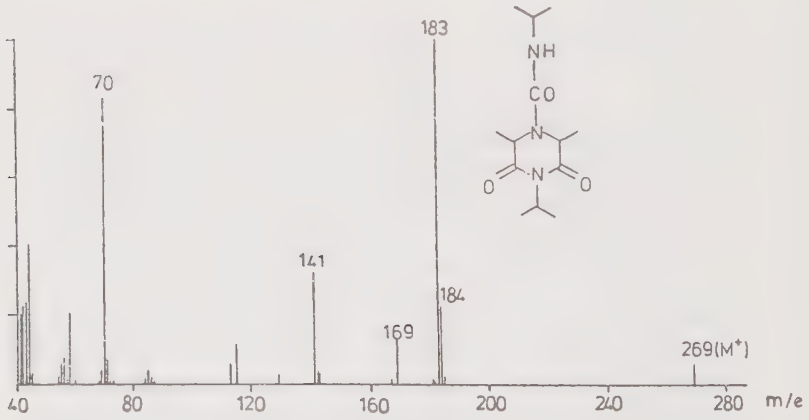


Abb. 3: Massenspektrum von 1-Isopropyl-4-(N-isopropylcarbamoyl)-3,5-dimethylperhydropyrazin-2,6-dion 5, Elektronenstoßionisation 80 eV, MAT 112S.

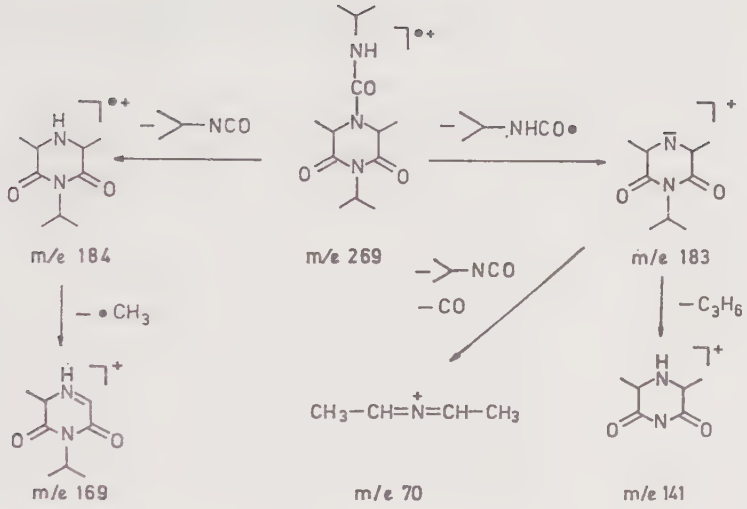


Abb. 4: Massenspektrometrische Fragmentierung von 1-Isopropyl-4-(N-isopropylcarbamoyl)-3,5-dimethylperhydropyrazin-2,6-dion 5.

Bei Chromatographie einer Mischung sämtlicher Konfigurationsisomere der Säure 2 nach Derivatisierung zu 5 erfolgt eine Aufspaltung in 3 Peaks (vergleiche Abbildung 5). Die Zuordnung der L-(2S,2'S)-, D-(2R,2'R)- und meso-(2S,2'R)-Form erfolgt durch Koeinspritzung von synthetischen Proben definierter Konfiguration[27]. Durch Chromatographie einer Probe der Säure 2 aus Amavadin läßt sich dieser eindeutig die L-(2S,2'S)-Konfiguration zuordnen (vergleiche Abbildung 5). N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure 4 in natürlichem Amavadin besitzt somit die L-(2S,2'S)-Konfiguration. Die Unterschiede im Circulardichroismus zwischen synthetischem und natürlichem Amavadin beruht wahrscheinlich auf der un-

vollständigen optischen Reinheit des synthetischen Produkts und der Bildung zusätzlicher Chiralitätszentren bei der Komplexbildung.

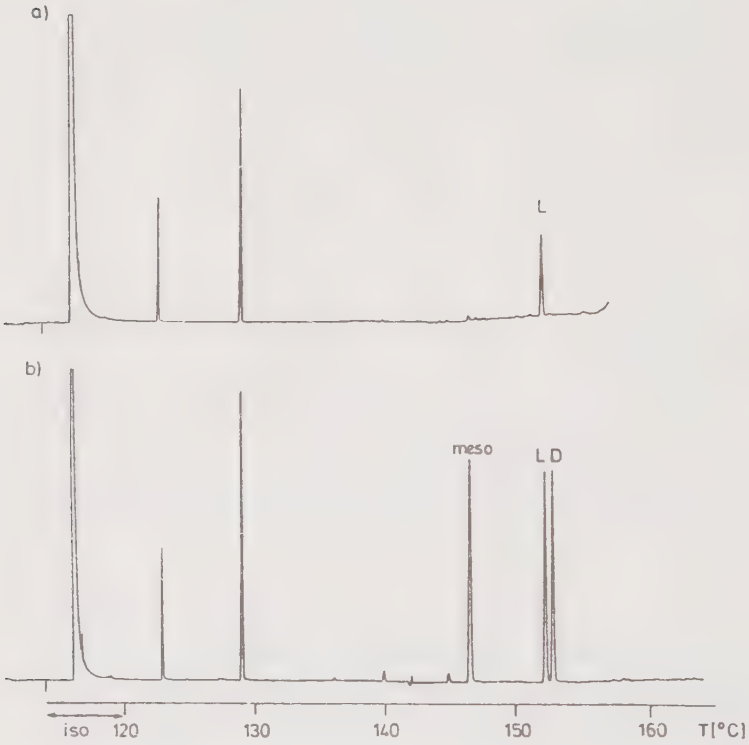
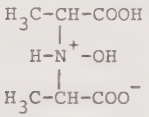


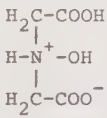
Abb. 5: Gaschromatogramm von 2,2'-Iminodipropionsäure aus natürlichem Amavadin a) und einer Mischung von L-, D- und meso-2,2'-Iminodipropionsäure b) nach Derivatisierung mit Isopropylisocyanat.
Säule: L-Chirasil-Val 20 m x 0.25 mm, Trägergas Wasserstoff, Druck 0.35 bar, Temperaturprogramm 120°C, 3 min, 2°C/min auf 180°C, Abschwächung 4 x 50 (bis 15 Minuten) dann 1 x 50.

3. SYNTHESE VON N-HYDROXY-2,2'-IMINODIPROPIONSÄURE UND N-HYDROXYIMINODIESSIGSÄURE

N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure (HIDP) 4, der Komplexligand des natürlichen Amavadins, gehört zu einer neuen Gruppe von Chelatbildnern, deren Stammkörper die N-Hydroxyiminodiessigsäure (HIDE) 6 ist.



H_2(HIDP) 4



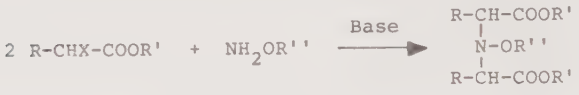
H_2(HIDE) 6

Die Ähnlichkeit mit Komplexliganden wie Iminodiessigsäure (IDE) und Ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure (EDTA) ist offensichtlich.

Die erstmals von H. Kneifel und E. Bayer[11,12,25] durchgeführte Synthese von HIDP 4 durch Alkylierung von Hydroxylamin mit 2-Brompropionsäure in Gegenwart von Natriumcarbonat als Base, bei einer Temperatur von 80°C ergibt nur geringe Ausbeuten. 4 ist nur durch präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie in ausreichender Reinheit zugänglich. Größere Reaktionsansätze als in der Originalvorschrift[12,25] ergeben drastisch reduzierte Ausbeuten. HIDE 6 ist unter denselben Reaktionsbedingungen aus Hydroxylamin und Bromessigsäure nicht zugänglich.

HIDP und HIDE sind di-N-alkylierte Hydroxylamine. Folgende Synthesemöglichkeiten für diese Substanzklasse sind in der Literatur beschrieben[28,29]:

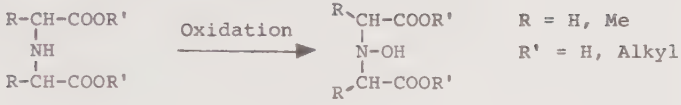
a) Di-Alkylierung von Hydroxylamin unter vollständigem oder partiellen Schutz weiterer funktioneller Gruppen



R = H, Me, R' = H, Alkyl, R'' = H, Benzyl

Die Alkylierung von Hydroxylamin durch geeignete Carbonsäurederivate wurde bereits ausführlich untersucht[30]. 2-Chlorpropionsäure liefert nur sehr geringe Ausbeuten an HIDP 4, während 2-Jodpropionsäure in Folge der auftretenden Redoxreaktionen ungeeignet ist. Mit den 2-Brompropionsäureestern $CH_3CHBrCOOR$, R = Methyl-, Benzyl-, tert-Butyl konnte nur im Fall des tert-Butylesters ein mono-N-alkyliertes Produkt isoliert werden. Dies wurde bereits früher in der Literatur beschrieben[31]. Auch die Milchsäurederivate $CH_3CHXCOOR$ mit R = Ethyl, X = $-OSO_2-p-C_6H_4CH_3$ (OTos), $-OSO_2CH_3$ (OMes), -O-3,5-dinitrobenzoat (ODNB), $-OCOCF_3$ (OTFA), $-OSO_2CF_3$ (OTFMS) und R = H, X = $-OSO_2-p-C_6H_4CH_3$ (OTos), $-OSO_2CH_2$ (OMes) sind als Alkylierungsmittel ungeeignet. Lediglich mit dem hoch reaktiven L-2-(Trifluormethansulfonyloxy)propionsäureethylester konnten geringe Mengen des Diethylesters von HIDP 4 isoliert werden. Auch die Umsetzung von O-Benzylhydroxylamin mit 2-Brompropionsäuremethylester und 2-(Mesyloxy)propionsäureethylester ergibt lediglich mono-N-alkylierte Hydroxylamine.

b) Oxidation von Aminen



Die Oxidation von Aminen wird in einigen neueren Übersichtsartikeln behandelt[32-34]. In Abhängigkeit von Substrat und verwendetem Oxidationsmittel entstehen Nitro-, Nitroso-, Azo- und Azoxyverbindungen sowie Oxime, Hydroxylamine und Aminoxide. Die mechanistischen Untersuchungen sind zahlreich. Es gibt jedoch nur wenige Angaben über die präparative Darstellung von N-alkylierten Hydroxylaminen[35-44].

Durch Reaktion von primären und sekundären Aminen mit Wasserstoffperoxid unter der Katalyse von Ameisensäureestern[35] oder Natriumwolframat[36,37] sind substituierte Hydroxylamine zugänglich. Unter anderen Reaktionsbedingungen überwiegt jedoch die Oxidation unter C-N-Bindungspaltung[32]. Die Oxidation von Aminen mit Natriumperoxydisulfat unter der Katalyse von Silber(I)ionen führt zu Hydroxylaminen und Oximen[38,39]. Auch die Bildung von Aldehyden und Ketonen durch C-N-Bindungsbruch wird beschrieben[33]. Reaktion von Aminen und Dibenzoylperoxid führt unter nucleophiler Substitution zu N-O-Benzoylderivaten, aus denen durch alkalische Spaltung die entsprechenden Hydroxylamine entstehen[40-44]. Sterisch wenig gehinderte Aminosäureester hingegen bilden N-Benzoylderivate[41].

Die Oxidation von 2,2'-Iminodipropionsäure mit Wasserstoffperoxid unter Katalyse von Natriumwolframat und Ameisensäuremethylester wurde bereits untersucht[30]. Es erfolgt wie durch Nachweis der Reaktionsprodukte festgestellt wurde, Oxidation der C-N-Bindung und

nachfolgend eine hydrolytische Spaltung des gebildeten Imins. Die Oxidation von Iminodiessigsäure 7 mit Di-Natriumperoxidisulfat unter der Katalyse von Silber(I)-ionen wurde untersucht. Der Verbrauch an Peroxydisulfat wurde jodometrisch bestimmt[45]. Unter den gewählten Bedingungen ($C_{Substrat}$ = 0.2 M, $C_{Na_2S_2O_8}$ = 0.2 M, C_{Ag^+} = 1 mM, T = 25°C) wurden innerhalb von 90 Minuten 50 % des eingesetzten Oxidationsmittels verbraucht. Folgende Reaktionsprodukte wurden nachgewiesen: 1. Glycin durch kombinierte Gaschromatographie/Massenspektroskopie des N-Trifluoracetylglycinmethylesters, 2. Ameisensäure durch Gaschromatographie des 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzylesters[30]. Aldehyde (als 2,4-Dinitrophenylhydrazone) und die gesuchte N-Hydroxyiminodiessigsäure 6 konnten nicht nachgewiesen werden. Wahrscheinlich erfolgt hier in Analogie zu der Oxidation mit Wasserstoffperoxid zunächst die Bildung der Schiffschen Base 8, die durch Wasser in Glycin und Glyoxylsäure 9 gespalten wird. Glyoxylsäure wird weiter zu Oxalsäure 10 oxidiert (vergleiche Abbildung 6). Oxalsäure wird bei der Umsetzung mit 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzylbromid decarboxyliert und ergibt Ameisensäure-2,3,4,5,6-pentafluorbenzylester. Dieser wurde durch Gaschromatographie identifiziert.

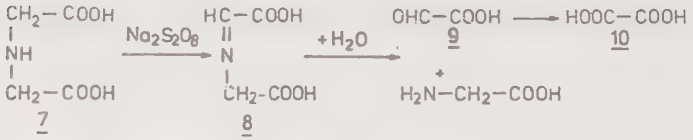
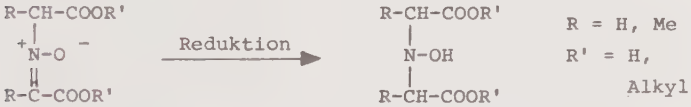


Abb. 6: Wahrscheinlicher Reaktionsweg für die Oxidation von Iminodiessigsäure mit Natriumperoxydisulfat.

Bei der Umsetzung von Iminodiessigsäure und Iminodiessigsäuredimethylester mit wasserfreiem Dibenzoylperoxid[46] in Chloroform oder Tetrahydrofuran in Gegenwart von Triethylamin oder wasserfreiem Di-Natriumhydrogenphosphat als Base konnte das N-O-Benzoylderivat nicht isoliert werden.

c) Reduktion von Nitronen



11

Für die Synthese des Nitrons 11 stehen 2 Möglichkeiten zur Verfügung:

- Umsetzung eines Mono-N-alkylhydroxylamins mit einem Keton. Die Umsetzung von N-Hydroxyglycin mit Glyoxylsäure und N-Hydroxyalanin mit Brenztraubensäure beziehungsweise den entsprechenden Estern sollte zu den gesuchten Nitronen 11 führen. Dies scheitert an der schlechten präparativen Zugänglichkeit der N-Hydroxyaminosäuren.

- Alkylierung von Oximen. Die Alkylierung von Oximen erfolgt abhängig von den Reaktionsbedingungen, dem sterischen Anspruch der Alkylreste und der Konfiguration des Oxims am Stickstoff- oder Sauerstoffatom und ergibt Nitrone beziehungsweise O-Alkyloxime[47]. Bereits 1896 erhielten Hantzsch und Wild[48] durch Umsetzung von Brenztraubensäureoxim mit Chloressigsäure in nahezu quantitativer Ausbeute ein Alkylierungsprodukt, das gegen konzentrierte Säuren und

Alkalien stabil war, und dem hiernach die Struktur des O-Alkyloxims zuzuordnen ist[47]. Da sterisch anspruchsvolle Alkylreste bevorzugt zu der Bildung von O-Alkyloximen führen, wurden synthetische Versuche zur Darstellung des Nitrons 11 auf diesem Wege nicht durchgeführt.

Von den beschriebenen Möglichkeiten verblieb lediglich die bereits von H. Kneifel und E. Bayer[12,25] durchgeführte Umsetzung von 2-Brompropionsäure mit Hydroxylamin. Nun erfolgte die Optimierung dieser Reaktion durch systematische Variation der Reaktionsbedingungen. Hierzu wurde HIDP 4 und 2-Brompropionsäure während der Reaktion mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie nachgewiesen. Ein typisches Chromatogramm zeigt Abbildung 7.

Zur Konzentrationsbestimmung wurde ein Äquivalent der Reaktionsmischung entnommen. Durch Zugabe von Salzsäure und von Phosphatpuffer wurde der pH-Wert der Lösung auf etwa 2.6 eingestellt. Hierbei wird Hydroxylamin protoniert und kann daher nicht mehr als Nucleophil wirken. Die Reaktion kommt zum Stillstand. Durch ein automatisches Einspritzsystem werden stets gleiche Mengen der Proben auf die Säule gebracht. Die Auswertung der Absolutflächen der zu untersuchenden Substanzen erlaubt mit Hilfe von Eichlösungen definierter Konzentration die direkte Verfolgung der Alkylierung. Die Reproduzierbarkeit der Messungen beträgt etwa 5 %.

Abb. 7: Hochleistungsflüssigkeitschromatogramm der Reaktionsmischung aus 2-Brompropionsäure und Hydroxylamin.
Säule: Shandon Hypersil ODS, 5 µm 125 x 4.6 mm, Fließmittel: Phosphatpuffer 50 mM pH = 2.6, Flow 1.0 ml/Minute, Druck 8 x 10^6 Pa, Detektion UV-Absorption bei 210 nm. 1 = meso-HIDP 4, 2 = D- + L-HIDP 4, 3 = 2-Brompropionsäure.

Die Reaktion wurde unter den zunächst von H. Kneifel gewählten Bedingungen[25] durchgeführt und die Temperatur variiert. Das Ergebnis zeigt Abbildung 8.

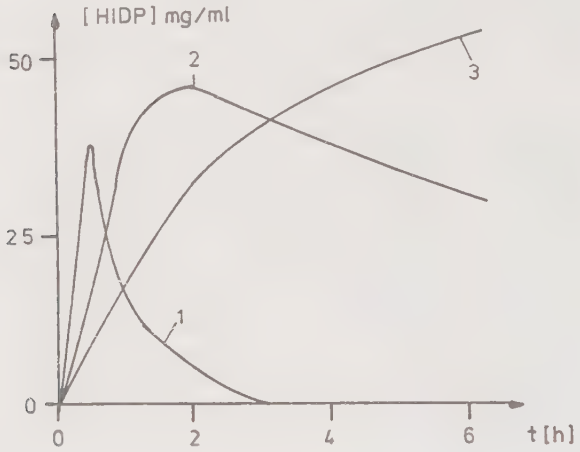


Abb. 8: Kinetik der Bildung von HIDP 4 bei verschiedenen Temperaturen. Hydroxylaminhydrochlorid 0.4 mol/l, D,L-2-Brompropionsäure 1.2 mol/l, Natriumcarbonat 2.4 mol/l. 1: T = 80°C, 2: T = 60°C, 3: T = 40°C.

Bei der Temperatur von 80°C wird das zunächst gebildete Produkt rasch wieder zersetzt. Bei 60°C ergibt sich die maximale Konzentration von HIDP 4 nach etwa 2 Stunden. Die höchsten Produktkonzentrationen werden jedoch bei 40°C nach 6 Stunden erreicht.
Danach erfolgte die Variation der Konzentration an Natriumbicarbonat. Die Ergebnisse zeigt Abbildung 9.

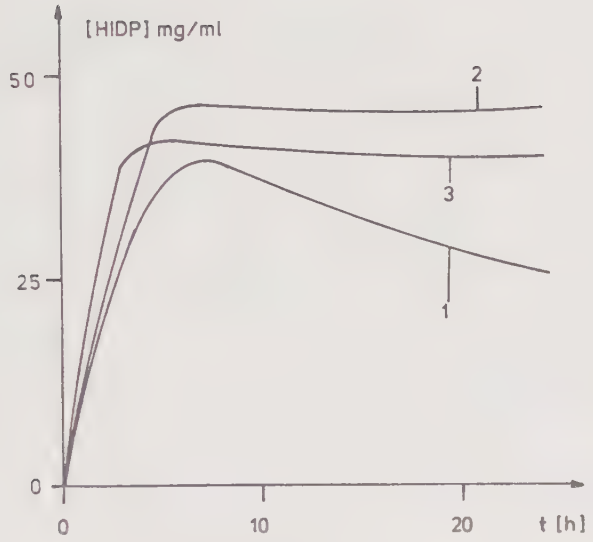


Abb. 9: Kinetik der Bildung von HIPD 4 bei verschiedenen Konzentrationen an Natriumbicarbonat. Hydroxylaminhydrochlorid 0.4 mol/l, D,L-2-Brompropionsäure 1.2 mol/l, T = 40°C, 1: [Natriumbicarbonat] = 1.6 mol/l, 2: [Natriumbicarbonat] = 2,4 mol/l, 3: [Natriumbicarbonat] = 3.2 mol/l.

Bei einer Natriumbicarbonatkonzentration von 1.6 mol/l findet die Alkylierungsreaktion nach der Neutralisation der Brompropionsäure und des Hydroxylaminhydrochlorids im Puffergebiet Hydrogencarbonat/Kohlensäure, daher bei pH-Werten von etwa 5.5 bis 7.5 statt. Da hier bereits eine teilweise Protonierung des Hydroxylamins stattfindet (NH_3OH^+: pks = 6.2), läuft die Reaktion langsamer ab als bei höheren Basenkonzentrationen (Kurve 1 in Abbildung 9). Das beste Ergebnis wurde bei einer Natriumbicarbonackonzen-

tration von 2.4 mol/l (Kurve 2 in Abbildung 9) erzielt. Die Alkylierungsreaktion läuft hierbei im Puffergebiet Hydrogencarbonat/Carbonat bei einem pH-Wert von etwa 10 ab. Höhere Konzentrationen der Base führen wiederum zu einer Verringerung der Ausbeute (Kurve 3 in Abbildung 9). Dies wird auch durch Konstanthaltung des pH-Wertes mittels eines pH-Staten und automatischer Zugabe von 10 %iger Natriumhydroxidlösung bestätigt (siehe Abbildung 10). Die Konzentrationswerte sind jedoch nicht direkt mit denen der Abbildung 9 vergleichbar, da sich durch Zugabe der Lauge das Volumen der Reaktionslösung ändert. Die Kurven bei pH 7 und pH 9 sind identisch (Kurve 1 und 2 in Abbildung 10), während bei pH 11 (Kurve 3 in Abbildung 10) die Ausbeute an HIDP 4 deutlich geringer ist.

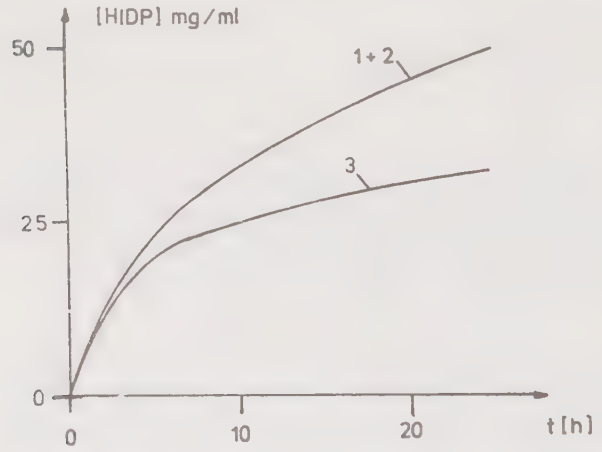


Abb. 10: Kinetik der Bildung von HIDP 4 bei verschiedenen pH-Werten (Konstanthaltung des pH-Wertes durch automatische Zugabe einer 10 %igen Natriumhydroxidlösung, Impulsomat E 473 Metrohm, Herisau, Schweiz). Anfangskonzentrationen: Hydroxylaminhydrochlorid 0.5 mol/l, 2-Brompropionsäure 1.5 mol/l, T = 40°C, 1: pH 7.0, 2: pH 9.0, 3: pH 11.0.

Bei der Verwendung von Lithiumcarbonat als Base konnte keine Bildung von HIDP 4 nachgewiesen werden. Mit Kaliumcarbonat wurden maximal 60 % der Ausbeute bezogen auf einen identischen Ansatz mit Natriumcarbonat erzielt. Diese Ergebnisse sind überraschend, da eine Beteiligung des Kations der Base an der Bildung des Reaktionsproduktes zunächst nicht anzunehmen war. Die Variation des Konzentrationsverhältnisses Hydroxylaminhydrochlorid zu 2-Brompropionsäure zeigt, daß die besten Ausbeuten an HIDP 4 bei einem Molverhältnis des Nucleophils zur Säure von 1:3 erzielt werden.

Die Isolierung des Produktes erfolgte, wie bereits früher beschrieben[12,25], durch Ausfällung des schwerlöslichen Zinkkomplexes. Der weiße Komplex wurde in verdünnter Salzsäure gelöst. Durch Säulenchromatographie an einem stark sauren Ionenaustauscher wurde der metallfreie Komplexligand erhalten (vergleiche Experimenteller Teil). Durch weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte eine Ausbeute von 45 % erzielt werden. Die erhaltene Verbindung besaß eine für die Untersuchung der Komplexierung ausreichende Reinheit. Durch Umsetzung von Hydroxylamin mit Bromessigsäure unter leicht veränderten Reaktionsbedingungen, konnte auch die Stammverbindung HIDE 6 isoliert werden.

4. UNTERSUCHUNG DER STEREOCHEMIE BEI DER SYNTHESE OPTISCH AKTIVER 2,2'-N-HYDROXYIMINODIPROPIONSÄURE

Durch Umsetzung optisch aktiver 2-Brompropionsäure mit Hydroxylamin entsteht optisch aktive 2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure (HIDP 4). Eine Zuordnung der Konfiguration des synthetischen Produkts gelingt durch Reduktion zu 2,2'-Iminodipropionsäure (IDP 2) (vergleiche Kapitel 4.3.). Die Darstellung der optisch aktiven 2-Brompropionsäure erfolgt ausgehend von Alanin[49-51] oder Milchsäure[52-54], die in hoher optischer Reinheit verfügbar sind. Eine Übersicht über die Stereochemie der durchgeführten Umsetzungen zeigt Abbildung 11.

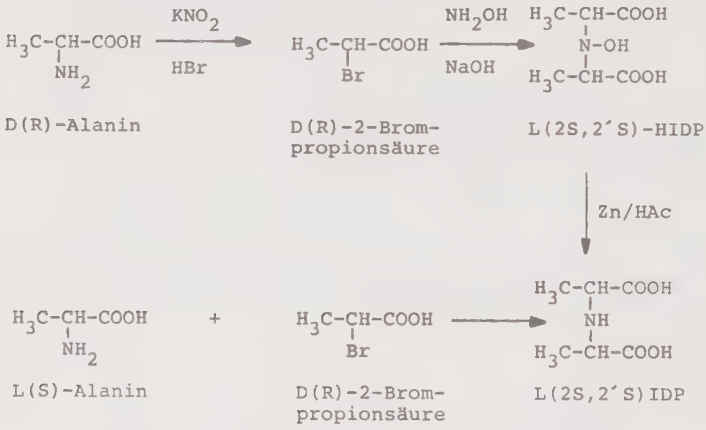


Abb. 11: Stereochemie bei der Synthese optisch aktiver 2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure und bei den Reaktionen, die zur Konfigurationszuordnung dienen.

Die Umsetzung von Alanin mit Kaliumnitrit/Bromwasserstoffsäure erfolgt unter Retention der Konfiguration, wahrscheinlich über ein α-Lacton[51]. Aus L-Milchsäure sind in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen beide Stereoisomeren der 2-Brompropionsäure zugänglich[54]. Nucleophile Substitution an 2-Brompropionsäure verläuft in der Regel unter Inversion[55]. Durch gaschromatographische Enantiomerentrennung sämtlicher Verbindungen an Chirasil-Val ist eine Bestimmung der optischen Reinheit während der gesamten Synthese möglich. Da es sich bei Halogenfettsäuren um wichtige Synthesezwischenprodukte handelt, wurde die Möglichkeit der gaschromatographischen Enantiomerentrennung dieser Substanzklasse mittels weiterer Beispiele gezeigt.

Chirasil-Val^{R} ist ein statistisches Kopolymer von Dimethylsiloxan und (2-Carboxypropyl)siloxan, welches kovalent gebundenes L- oder D-Valin-tert-butylamid als chirales Zentrum enthält[56-58] (vergleiche Abbildung 12).

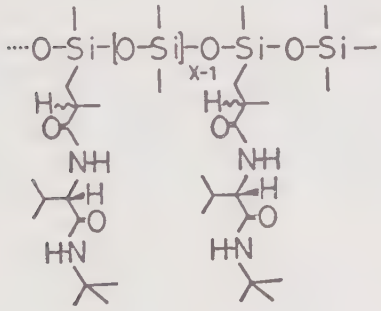


Abb. 12: Struktur von Chirasil-Val nach E. Bayer[59].

Chirasil-Val konnte bereits zur Enantiomerentrennung unterschiedlicher Verbindungen, zum Beispiel Aminosäuren, S-Oxiden, Glykolen, Atropisomeren, Hydroxysäuren und alicyclischen Alkoholen verwendet werden[59,60].

4.1. Gaschromatographische Enantiomerentrennung von Halogenfettsäuren an Chirasil-Val

Halogenfettsäuren, Synthesezwischenstufen bei der Synthese zahlreicher biologisch relevanter Stoffe, sind meist optisch aktiv. Eine Methode zur Kontrolle der optischen Reinheit ist daher von Interesse. Die enzymatische Bestimmung durch Verwendung von Dehalogenasen[61] scheitert daran, daß die entsprechenden Enzyme kommerziell nicht erhältlich sind. Für die chromatographische Bestimmung stehen 2 prinzipielle Wege zur Verfügung - Trennung von Diastereomeren nach der Derivatisierung mit einem chiralen Hilfsreagenz oder direkte Enantiomerentrennung an einer chiralen stationären Phase. Die Anwendung der Diastereomerentrennung[62] ist problematisch, da Unterschiede in der Reaktivität der Enantiomeren mit dem chiralen Reagenz zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen können. Die Bestimmung der optischen Reinheit ist nicht nur abhängig von der Razemisierung von Probe und Reagenz während der Derivatisierung, sondern zusätzlich auch von der optischen Reinheit des Reagenzes.

Diese Schwierigkeiten können durch die direkte Enantiomerentrennung unter Verwendung chiraler stationärer Phasen vermieden werden. N. Oi und Mitarbeiter[63,64] berichteten über die Trennung von N-Hexyl- und N-tert-Butylamiden zahlreicher Halogencarbonsäuren. Die beobachteten Trennfaktoren waren jedoch sehr gering. Eine Verbesserung erzielten Chang und Gil-Av[65] auf Dipeptidphasen, jedoch war auch in diesem Fall

nur in wenigen Fällen eine Basislinientrennung möglich. In neuerer Zeit erschienen weitere Arbeiten, die sich mit der gaschromatographischen Enantiomerentrennung von Halogencarbonsäuren beschäftigen[66,67].

Die Darstellung der verwendeten Halogenfettsäuren erfolgte, sofern sie nicht käuflich erhältlich waren, nach literaturbeschriebenen Verfahren. Sämtliche Verbindungen wurden durch NMR- und IR-Spektroskopie sowie Elementaranalysen charakterisiert. Im Falle der optisch aktiven Verbindungen wurde die spezifische Drehung gemessen (vergleiche Experimenteller Teil).

In Anlehnung an die bereits früher durchgeführten Untersuchungen[30] wurden die Halogencarbonsäureamide benutzt. Die Derivatisierung gelingt jedoch nicht durch Umsetzung der freien Säure mit Diazomethan und anschließende Aminolyse des Carbonsäuremethylesters, da bei den Bromcarbonsäuren bevorzugt nukleophile Substitution zu N-Alkylaminosäuren eintritt[30]. Die Derivatisierung erfolgte durch Kupplung der Halogencarbonsäure mit dem Amin unter Zusatz von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid[68] oder durch Reaktion mit entsprechenden Isocyanaten[69]. Auf die während der Derivatisierung auftretende Razemisierung wird an späterer Stelle nochmals eingegangen. Die Identität sämtlicher Derivate wurde durch kombinierte Gaschromatographie/Massenspektrometrie überprüft. Zwei typische Massenspektren zeigen Abbildung 13 und 14.

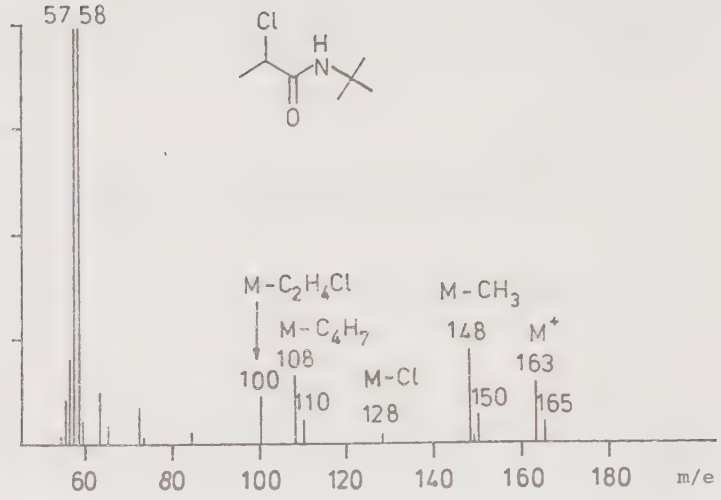


Abb. 13: Massenspektrum von 2-Chlorpropionsäure-N-tert-butylamid, Elektronenstoßionisation 80 eV, MAT 112S.

Die Verwendung unbehandelter Glaskapillaren führt zu einem starken tailing der Halogencarbonsäureamide. Eine Desaktivierung der Glasoberfläche, nach der Methode von Grob[70] mit einigen Veränderungen (vgl. Experimenteller Teil) oder die Verwendung von Quarzkapillaren führt hingegen zu guten Ergebnissen. Ein Chirasil-Val-Batch mit einer hohen Anzahl chiraler Gruppen (9.6 % Substitution durch L-Valin-tert-butylamid) wurde verwendet[74] Zunächst wird der Einfluß des an den Stickstoff gebundenen Restes auf die Enantiomerentrennung untersucht. Die α-Werte für acht verschiedene Amide der 2-Chlor- und 2-Brompropionsäure sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

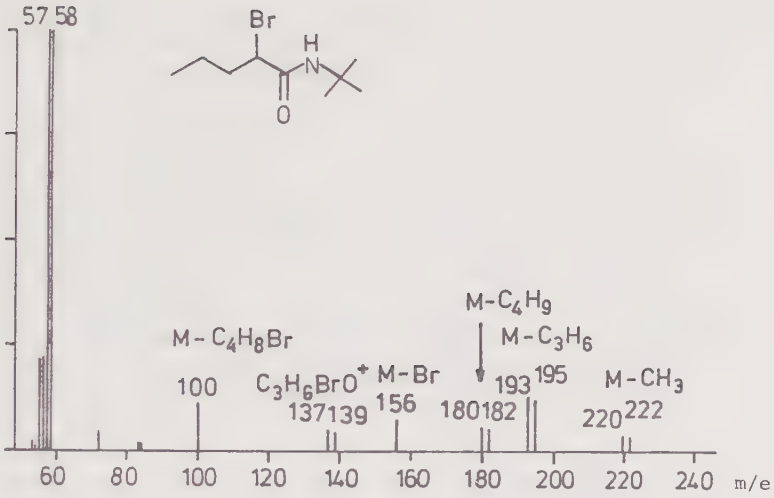


Abb. 14: Massenspektrum von 2-Bromvaleriansäure-N-tert-butylamid. Elektronenstoßionisation 80 eV, MAT 112S.

Aufschlußreicher ist jedoch die Betrachtung der thermodynamischen Werte. Aus dem Unterschied der Assoziationskonstanten für die Kombination der beiden Enantiomere des Selektanden (= Probe) mit dem optisch aktiven Selektor (= stationäre Phase) ergibt sich die Differenz der freien Assoziationsenthalpien $-\Delta_{RS}$ (ΔG°) eines Enantiomerenpaars nach Gleichung (1).

$$-\Delta_{R,S}\,(\Delta G^{\circ}) = RT \ln K_R / K_S \qquad (1)$$

(R bezeichnet formal das später und S das früher eluierende Enantiomer).

Tab. 1: Trennfaktoren α^a für 2-Chlor- und 2-Brompropionsäureamide $CH_3CHXCONHR$ auf Chirasil-Val

R	X = Cl		X = Br	
	α^a (70°C)	α^a (110°C)	α^a (70°C)	α^a (110°C)
n-Propyl	1.055±0.002	1.036±0.003	1.055±0.002	1.042±0.004
Isopropyl	1.044±0.003	1.029±0.008	1.039±0.002	1.022±0.005
n-Butyl	1.059±0.002	1.039±0.003	1.055±0.003	1.039±0.004
tert-Butyl	1.041±0.005	1.026±0.013	1.041±0.005	1.026±0.013
n-Hexyl	1.051±0.001	1.036±0.002	1.055±0.005	1.040±0.003
Cyclohexyl	1.054±0.001	1.034±0.002	1.051±0.001	1.036±0.001
Phenyl	1.149±0.010	1.095±0.004	1.112±0.005	1.068±0.002

a: Trennfaktoren der Enantiomeren, berechnet durch lineare Regression der Messung bei verschiedenen Temperaturen nach Gleichung (3). Statistische Sicherheit 95 % (vergleiche Anhang I).

Für Selektand/Selektor-Wechselwirkungen, die wie bei Chirasil-Val im wesentlichen auf Wasserstoffbrücken beruhen, gilt weiter:

$$-\Delta_{R,S}(\Delta G^{\circ}) = RT \ln \alpha \qquad (2).$$

α ist das Verhältnis der Nettoretentionszeiten des stärker und des schwächer retardierten Enantiomers bei vollständiger optischer Reinheit des Selektanden. Aus der Temperaturabhängigkeit des Trennfaktors α sind nach Gleichung (3) und (4) auch die Gibbs Helmholtz Parameter der chiralen Erkennung $-\Delta_{R,S}(\Delta H^{\circ})$ und $\Delta_{R,S}(\Delta S^{\circ})$ zugänglich.

$$R \cdot \ln \alpha = -\frac{\Delta_{R,S}(\Delta H^{\circ})}{T} + \Delta_{R,S}(\Delta S^{\circ}) \qquad (3)$$

$$\left(\frac{\partial \ln \alpha}{\partial (1/T)} \right)_p = - \frac{\Delta_{R,S} (\Delta H^o)}{R} \qquad (4)$$

Das heißt: beim Auftragen von ln α gegen 1/T resultiert eine Gerade, aus deren Steigung $\Delta_{R,S} (\Delta H^o)$ und aus deren Achsenabschnitt $\Delta_{R,S} (\Delta S^o)$ berechenbar ist[59,60,71]. Die Berechnung erfolgt nach statistischen Methoden[72] mit einem Vertrauensintervall von 95 % unter Benutzung eines Basic-Programms auf einem PET 2001 Personal Computer (vergleiche Anhang I). Die α-Werte werden ebenfalls aus den Messungen bei verschiedenen Temperaturen interpoliert. Die thermodynamischen Werte zeigen jedoch eine erhebliche Streuung vor allem der Entropieterm $\Delta_{R,S} (\Delta S^o)$ (vergleiche Tabelle 2).

Tab. 2: Unterschiede der Assoziationsenthalpien $\Delta_{R,S}(\Delta H^o)$ und der Assoziationsentropien $\Delta_{R,S}(\Delta S^o)$ für R,S-2-Chlor- und R,S-2-Brompropionsäureamide $CH_3CHXCONHR$ berechnet nach Gleichung (3).

R	X = Cl		X = Br	
	$-\Delta_{R,S}(\Delta H^o)$ [J/Mol]	$-\Delta_{R,S}(\Delta S^o)$ [J/K·Mol	$-\Delta_{R,S}(\Delta H^o)$ [J/Mol]	$-\Delta_{R,S}(\Delta S^o)$ ([J/K·Mol]
n-Propyl	350± 90	0.57±0.26	500± 70	1.01±0.21
Isopropyl	450±120	0.99±0.36	490±110	1.12±0.30
n-Butyl	410±120	0.77±0.35	510± 90	1.02±0.25
tert-Butyl	430± 50	0.94±0.16	260± 60	0.45±0.17
n-Hexyl	390±170	0.69±0.46	370± 40	0.66±0.10
Cyclohexyl	380± 40	0.69±0.12	530±100	1.11±0.30
Phenyl	1090± 90	2.29±0.23	1300±140	2.65±0.33

Die Unterschiede der Assoziationsenthalpien $\Delta_{R,S}(\Delta H^{O})$ ist in Abbildung 15 graphisch dargestellt.

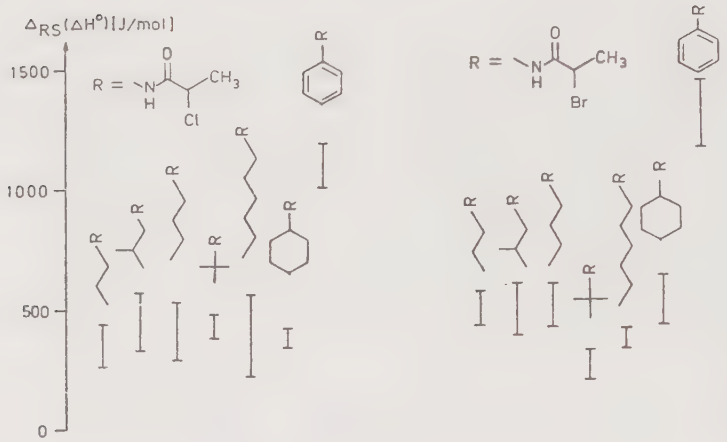


Abb. 15: Unterschiede der Assoziationsenthalpien $\Delta_{R,S}(\Delta H^{O})$ für die Enantiomeren verschiedener R,S-2-Chlor- und R,S-2-Brompropionsäureamide $CH_3CHXCONHR$ auf Chirasil-Val.

Bei den aliphatischen Amiden zeigen sich nur geringe Unterschiede in den $\Delta_{R,S}(\Delta H^{O})$-Werten. Signifikant höhere Werte zeigen die Carbonsäureanilide, was auch zu höheren Trennfaktoren α führt und auf eine mögliche zusätzliche Wechselwirkung der stationären Phase mit dem aromatischen Ring hindeutet. Die Verwendung der Anilide hat jedoch mehrere Nachteile. Sie sind wenig flüchtig, die erhöhte Elutionstemperatur und die höchste nutzbare Temperatur der stationären Phase von etwa 220°C begrenzen die Zahl der untersuchbaren Halogenfettsäuren. Die Flüchtigkeit der aromati-

schen Halogenfettsäureanilide ist nicht mehr ausreichend für die Gaschromatographie auf Chirasil-Val. Im Fall der 2-Bromfettsäuren findet sich ein Plateau zwischen den Peaks der R- und S-Antipoden was auf eine Razemisierung während des chromatographischen Trennprozesses hindeutet[73]. Unter Berücksichtigung der Trennfaktoren, der Flüchtigkeit und der Peakform erweist sich die Verwendung der N-tert-Butylamide als vorteilhaft. Eine Basislinientrennung kann in fast allen Fällen mit einer 20 m x 0.28 mm Chirasil-Val Kapillare erzielt werden. Zwei typische Chromatogramme zeigen die Abbildungen 16 und 17.

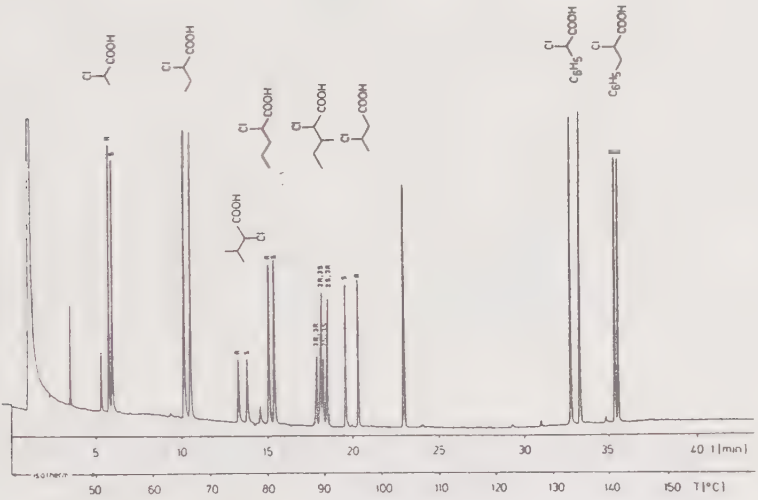


Abb. 16: Gaschromatographische Enantiomerentrennung von Chlorcarbonsäure-N-tert-butylamiden auf einer Chirasil-Val Kapillare 20 m x 0.28 mm. Trägergas Wasserstoff, Temperaturprogramm 50°C, 5 min, 3°C/min bis 150°C.

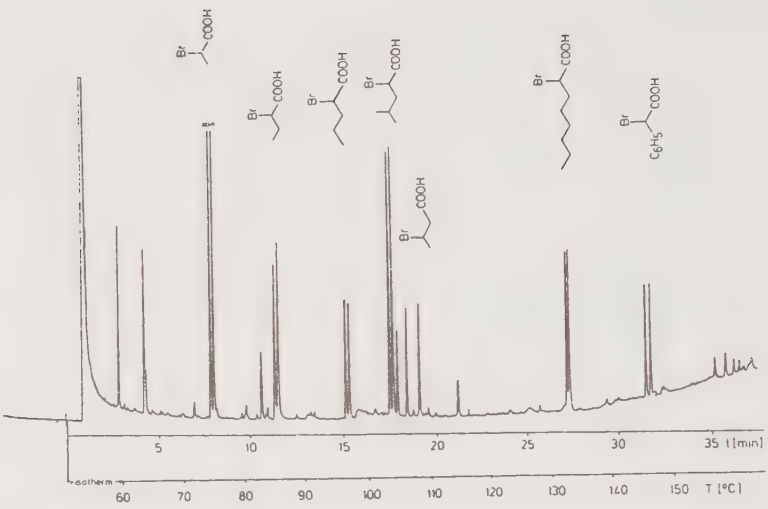


Abb. 17: Gaschromatographische Enantiomerentrennung von Bromcarbonsäure-N-tert-butylamiden auf einer Chirasil-Val Kapillare 20 m x 0.28 mm. Trägergas Wasserstoff, Temperaturprogramm 60°C, 3 min, 3°C/min bis 160°C.

Die Trennfaktoren aller untersuchten Halogenfettsäureamide sowie die Zuordnung der Elutionsreihenfolge sind in Tabelle 3 und 4 zusammengefaßt.

Tab. 3: Trennfaktorer α^a für 2-Halogencarbonsäuren als N-tert-butylamide R-CHX-CONHC$(CH_3)_3$ auf Chirasil-Val.

X	R	Elutions-reihenfolge	Säure	α^a (70°C)	α^a (110°C)
Cl	CH_3	R(D);S(L)	2-Chlorpropionsäure	1.041±0.005	1.026±0.013
Cl	CH_2CH_3	b	2-Chlorbuttersäure	1.057±0.002	1.039±0.004
Cl	$CH(CH_3)_2$	R(D);S(L)	2-Chlorisovaleriansäure	1.083±0.001	1.058±0.001
Cl	$CH_2CH_2CH_3$	b	2-Chlorvaleriansäure	1.053±0.003	1.034±0.003
Cl	$CH_2CH(CH_3)_2$	R(D);S(L)	2-Chlorisocapronsäure	1.045±0.001	1.028±0.002
Cl	$CH(CH_3)C_2H_5$	2R,3S;2S,3R	2-Chlor-3-methylvalerian-	1.070±0.001	1.044±0.004
		2R,3R;2S,3S	säure	1.068±0.002	1.040±0.004
Cl	C_6H_5	b	2-Chlorphenylessigsäure	1.130±0.006	1.083±0.002
Cl	$CH_2C_6H_5$	R(D);S(L)	2-Chlor-3-phenylpropion-säure	1.059±0.003	1.037±0.001
Br	CH_3	R(D);S(L)	2-Brompropionsäure	1.039±0.001	1.033±0.002
Br	CH_2CH_3	b	2-Brombuttersäure	1.045±0.003	1.032±0.006
Br	$CH(CH_3)_2$	b	2-Bromisovaleriansäure	1.075±0.003	1.046±0.003
Br	$CH_2CH_2CH_3$	b	2-Bromvaleriansäure	1.041±0.001	1.024±0.002
Br	$(CH_2)_3CH_3$	b	2-Bromcapronsäure	1.044±0.002	1.026±0.001
Br	$CH_2CH(CH_3)_2$	b	2-Bromisocapronsäure	1.039±0.002	1.026±0.001

Fortsetzung Tabelle 3

Br	$CH(CH_3)CH_2CH_3$	2R,3R;2S,3S	2-Brom-3-methylvalerian-	1.060±0.004	1.034±0.003
		2R,3S;2S,3R	säure	1.061±0.005	1.035±0.003
Br	$C(CH_3)_3$	b	2-Brom-tert-Butylessigsäure	1.069±0.001[c]	1.046±0.001[c]
Br	$(CH_2)_5CH_3$	b	2-Bromcaprylsäure	1.044±0.002	1.025±0.001
Br	C_6H_5	b	2-Bromphenylessigsäure	1.093±0.003	1.048±0.001
I	CH_3	b	2-Jodpropionsäure	1.041±0.001	1.020±0.002
I	CH_2CH_3	b	2-Jodbuttersäure	1.039±0.006	1.021±0.004

a: Trennfaktoren der Enantiomeren berechnet durch lineare Regression der Messung bei verschiedenen Temperaturen nach Gleichung (3). Statistische Sicherheit 95 %.

b: Elutionsreihenfolge nicht bestimmt

c: Diese Werte wurden auf einer zweiten Säule gemessen und sind daher nur bedingt mit anderen Werten vergleichbar.

Tab. 4: Trennfaktoren α^a für 3-Halogenbuttersäuren als N-tert-Butylamide $CH_3CHXCH_2CONHC(CH_3)_3$ auf Chirasil-Val.

X	Elutions-reihenfolge	Säure	α^a (70°C)	α^a (110°C)
Cl	S(L); R(D)	3-Chlorbutter-säure	1.147±0.003	1.080±0.003
Br	b	3-Brombutter-säure	1.164±0.004	1.089±0.003

a: Trennfaktoren der Enantiomeren berechnet durch lineare Regression der Messung bei verschiedenen Temperaturen nach Gleichung (3). Statistische Sicherheit 95 %.

b: Elutionsreihenfolge nicht bestimmt.

Die thermodynamischen Parameter sind in Tabelle 5 und 6 zusammengefaßt. Die graphische Darstellung zeigt Abbildung 18.

Tab. 5: Unterschiede der Assoziationsenthalpien $\Delta_{R,S}(\Delta H^{\circ})$ und der Assoziationsentropien $\Delta_{R,S}(\Delta S^{\circ})$ für optisch aktive Halogencarbonsäure-N-tert-Butylamide R-CHX-CONHC$(CH_3)_3$ auf L-Chirasil-Val berechnet nach Gleichung (3).

R	X = Cl $-\Delta_{R,S}(\Delta H^{\circ})$ [J/mol]	X = Cl $-\Delta_{R,S}(\Delta S^{\circ})$ [J/K·mol]	X = Br $-\Delta_{R,S}(\Delta H^{\circ})$ [J/mol]	X = Br $-\Delta_{R,S}(\Delta S^{\circ})$ [J/K·mol]
$-CH_3$	430± 50	0.94 ±0.16	290± 40	0.45±0.17
$-CH_2CH_3$	460± 80	0.88 ±0.26	320± 20	0.60±0.40
$-CH_2CH_2CH_3$	500± 90	1.025±0.27	430± 50	0.91±0.14
$-CH(CH_3)_2$	640± 30	1.12 ±0.09	740±100	1.57±0.26
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	a	a	470± 60	1.01±0.17
$-CH(CH_3)CH_2CH_3$	660± 90[b] 730±100[c]	1.36 ±0.26[b] 1.57 ±0.28[c]	690± 70[b] 690±160[c]	1.51±0.41[b] 1.54±0.43[c]
$-CH_2-CH(CH_3)_2$	450± 60	0.94 ±0.16	340± 70	0.69±0.19
$C(CH_3)_3$	a	a	610± 40[d]	
$-C_6H_5$	1150±110	2.34±0.27	710± 40	1.47±0.10

a: nicht bestimmt b für 2R,3R / 2S,3S c für 2R,3S / 2S,3R

d: diese Werte wurden auf einer zweiten Säule gemessen und sind daher nur bedingt mit anderen vergleichbar.

Tab. 6: Unterschiede der Assoziationsenthalpien $\Delta_{R,S}(\Delta H^{O})$ und der Assoziationsentropien $\Delta_{R,S}(\Delta S^{O})$ für optisch aktive 3-Halogenbuttersäuren als N-tert-Butylamide $CH_3CHXCH_2CONHC(CH_3)_3$.

Säure	$-\Delta_{R,S}(\Delta H^{O})$ [J/mol]	$-\Delta_{R,S}(\Delta S^{O})$ [J/K·mol]
R,S-3-Chlor-buttersäure	1620±100	3.59±0.27
R,S-3-Brom-buttersäure	1820± 90	4.04±0.26

Die Differenzen der Assoziationsenthalpien $\Delta_{R,S}(\Delta H^{O})$ und damit auch die Trennfaktoren α sind abhängig von der Art des Halogenatoms. Die Werte für die 2-Bromcarbonsäure-N-tert-Butylamide liegen in der Regel niedriger als die der entsprechenden Chloramide. Eine Ausnahme bilden die Amide, bei denen in Position 3 eine Verzweigung der Kohlenstoffkette auftritt (2-Halogenisovaleriansäure-N-tert-Butylamid und 2-Halogen-3-methylvaleriansäure-N-tert-Butylamid), deren Werte für Chlor und Brom ähnlich sind.

Einen starken Einfluß besitzt der an das chirale Zentrum gebundene organische Rest. Dieser Einfluß ist für Chlor- und Bromverbindungen sehr ähnlich. Betrachtet man zunächst die homologe Reihe der n-Alkylfettsäureamide $R\text{-}CHXCONHC(CH_3)_3$ beginnend mit R = Methyl bis R = n-Butyl, so zeigt sich ein geringer Anstieg in den $\Delta_{R,S}(\Delta H^{O})$-Werten. Eine Verzweigung der Alkylkette in Position 3 zur Carboxylgruppe (daher in α-Position zum chiralen Zentrum) führt zu einem starken Anwachsen der Enantiomerendifferenzierung. Dies ist bei den 2-Halogenisovaleriansäure- und 2-Halogen-3-

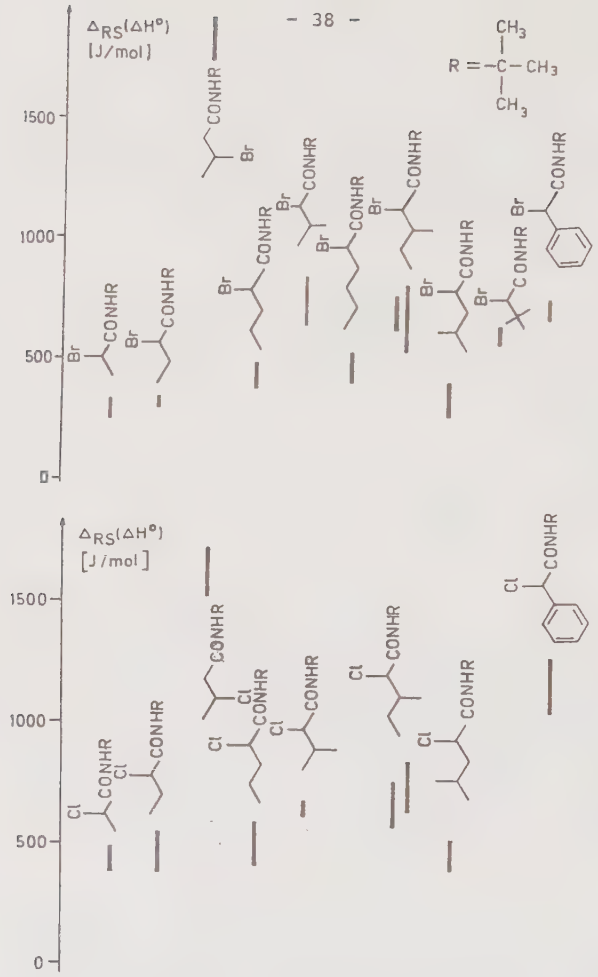


Abb. 18: Unterschiede der Assoziationsenthalpien $\Delta_{R,S}(\Delta H^{\circ})$ für die Enantiomeren verschiedener Chlor- und Bromcarbonsäure-N-tert-Butylamide an Chirasil-Val. Die Fehlerbalken entsprechen einer statistischen Sicherheit von 95 %. Die Werte für 2-Bromisovaleriansäure- und 2-Brom-tert-butylessigsäure-N-tert-butylamid wurden auf einer zweiten Säule gemessen und sind daher nur bedingt mit den anderen vergleichbar.

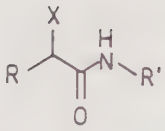
methylvaleriansäureamiden deutlich zu erkennen. Das Einführen einer weiteren Methylgruppe in Position 3 bei dem 2-Brom-tert-butylessigsäure-N-tert-butylamid führt zu einem weiteren Anstieg. Dies ist aus Tabelle 5 und Abbildung 18 nicht direkt erkennbar. Die dort wiedergegebenen Werte für 2-Brom-tert-butylessigsäure-N-tert-butylamid wurden auf einer zweiten Säule gemessen. Diese Abhängigkeit vom Alkylrest der Fettsäure ergibt sich jedoch zweifelsfrei bei der Betrachtung von Meßwerten der 2-Brompropionsäure(R = Methyl)-, 2-Brombuttersäure(R = Ethyl)-, 2-Bromisovaleriansäure(R = isopropyl)- und 2-Bromtertbutylessigsäure-N-tert-butylamide (R = tert. Butyl) unter identischen Bedingungen. Eine Verzweigung der Alkylkette in Position 4 bei den 2-Brom- und 2-Chlorisocapronsäureamiden führt zu keiner Verbesserung der chiralen Erkennung gegenüber den entsprechenden n-Alkylcarbonsäureamiden. Hohe $\Delta_{R,S}(\Delta H^{\circ})$-Werte zeigen die 2-Phenyl-substituierten Amide. 2-Chlorphenylessigsäure-N-tert-butylamid besitzt den höchsten $\Delta_{R,S}(\Delta H^{\circ})$-Wert aller 2-Halogencarbonsäureamide. Bei der entsprechenden Bromverbindung ist dieser Effekt nicht so stark ausgeprägt. Jedoch tritt auch bei diesem Amid eine zusätzliche Wechselwirkung des Phenylrings mit der stationären Phase auf. Die höchsten $\Delta_{R,S}(\Delta H^{\circ})$-Werte besitzen die 3-Brom- und 3-Chlorbuttersäure-N-tert-butylamide, in denen das chirale Kohlenstoffatom weiter von der Säureamidbindung entfernt ist.

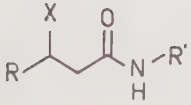
Die Zuordnung der Elutionsreihenfolge von R- und S-Antipoden erfolgt durch Chromatographie der optisch angereicherten Verbindungen. Bei allen untersuchten 2-Halogencarbonsäureamiden wird bei der Verwendung von S-konfiguriertem Chirasil-Val der R(D)- vor dem S(L)-Antipoden eluiert. Die Synthese der optisch aktiven Chlorsäuren 2S-Chlorpropionsäure, 2S-Chlorisovaleriansäure, 2S-Chlorisocapronsäure und 2S-Chlor-3S-methylvaleriansäure, sowie 2S-Brompropionsäure und 2S-

Brom-3S-methylvaleriansäure erfolgt ausgehend von den entsprechenden S-Aminosäuren durch Reaktion mit Kaliumnitrit/Halogenwasserstoffsäure, die unter Retention der Konfiguration verläuft[51]. Optisch angereicherte 3-Chlorbuttersäure wird durch wiederholte Kristallisation des Chininsalzes erhalten[75]. Die nach der Zerlegung des Salzes mit Schwefelsäure erhaltene 3-Chlorbuttersäure ist rechtsdrehend und besitzt daher die 3S-Konfiguration[76]. Überraschenderweise erfolgt beim 3-Chlorbuttersäure-N-tert-butylamid die Elution des S(L)- vor dem R(D)-Antipoden auf S-Chirasil-Val.

Die Bildung von diastereotropen Assoziaten mit der Phase, durch die eine Trennung der Enantiomeren bewirkt wird, erfolgt bei Peptidphasen im wesentlichen durch Wasserstoffbrücken[57,77-81]. Der Einfluß des Halogenatoms ist ungeklärt. Es kann sowohl als schwacher Wasserstoffbrückenakzeptor fungieren[88] als auch in Wechselwirkung mit Sauerstoffatomen treten[89]. Ein Vergleich des Verhaltens der Halogencarbonsäure-N-alkylamide mit anderen untersuchten Verbindungsklassen ähnlicher Struktur zeigt einige interessante Ergebnisse. Die betrachteten Substanzen sind in Abbildung 19 zusammengestellt.

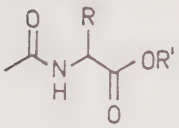
Die Elutionsreihenfolge der Halogencarbonsäureamide entspricht denen der N-Acylaminosäureester. Auch hier wird für die derivatisierten 3-Aminosäuren auf einer Reihe dem Chirasil-Val-ähnlicher stationärer Phasen eine Umkehrung der Elutionsreihenfolge gegenüber den 2-Aminosäuren festgestellt[79]. 3-Aminocarbonsäureester werden schlecht getrennt. Die Trennung der entsprechenden Halogencarbonsäureamide ist ausgezeichnet. Auch bei Hydroxycarbonsäureestern wird eine Veränderung der Elutionsreihenfolge beim Übergang von 2- zu 3-Hydroxyestern festgestellt[83]. Die Elutionsreihenfolge ist jedoch denen der Halogencarbonsäureamide



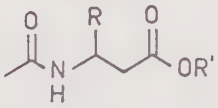


Halogencarbonsäure-N-alkylamide

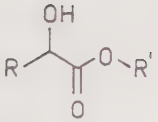
X = Cl, Br

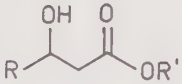


X = Cl, Br

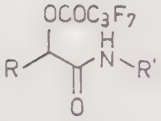


N-Acylaminosäureester[79]

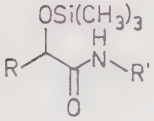




Hydroxycarbonsäureester[82,83,85]



2-(Heptafluorcarbonyloxy)-carbonsäure-N-alkylamide[82,85]



2-(Trimethylsilyloxy)-carbonsäure-N-alkylamide[84,86,87]

R,R' = Alkyl, Aryl

Abb. 19: Struktur von einigen Substanzklassen deren Enantiomerentrennung auf Chirasil-Val möglich ist.

entgegengesetzt. Die Elution des S(L)- erfolgt vor dem R(D)-Antipoden auf S-Chirasil-Val bei 2-Hydroxycarbonsäureestern und umgekehrt bei den 3-Hydroxyverbindungen. 3-Hydroxyester zeigen eine schlechtere Aufspaltung als die 2-Hydroxyverbindungen. Diese Verbindungsklasse besitzt keine Carbonsäureamidfunktion, die auf Grund ihrer Fähigkeit zur Bildung starker Wasserstoffbrücken einen wesentlichen Beitrag zur Bildung der Assoziate zwischen Selektand und Selektor leistet. Dies erklärt die beobachteten Unterschiede. Von den O-trimethylsylilierten und den O-acylierten Hydroxycarbonsäure-N-Alkylamiden wurden leider nur Derivate verschiedener 2-Hydroxysäuren untersucht[82,84,85]. Deren Verhalten zeigt jedoch eine auffallende Ähnlichkeit mit dem der 2-Halogencarbonsäureamide. Die Elutionsreihenfolge von R- und S-Antipoden ist gleich. Eine Verzweigung am Kohlenstoffatom 2 führt zu einer Zunahme der Enantiomerendifferenzierung, während eine Verzweigung am Kohlenstoffatom 3 praktisch keinen Einfluß hat. Die Derivate der Mandelsäure, die eine Phenylgruppe in Position 2 besitzt, zeigen ähnlich hohe Enantiomerendiskriminierung, wie sie für 2-Brom- und 2-Chlorphenylessigsäure-N-alkylamide beobachtet werden. Die 2-Hydroxy-3-phenylpropionsäurederivate werden wie 2-Chlor-3-phenylpropionsäure schlecht getrennt. Die Wechselwirkung der Halogencarbonsäureamide mit Chirasil-Val ähnelt daher wahrscheinlich der, die für die O-trimethylsylilierten- und O-acylierten Hydroxycarbonsäureamide vorgeschlagen wurde[82,85]. Neben der Carbonsäureamidgruppe, die sowohl als Wasserstoffdonor wie auch als Akzeptor fungiert, wirkt das Halogenatom als schwacher Wasserstoffbrückenakzeptor entsprechend dem Sauerstoff der Hydroxycarbonsäurederivate. Diese Vorstellungen über die Wechselwirkung sind jedoch aufgrund neuerer Untersuchungen über die Enantiomerentrennung chiraler Alkohole[86] an Chirasil-Val möglicherweise zu revidieren[89].

Die Bestimmung der optischen Reinheit einer Verbindung erfordert eine genaue Untersuchung der bei der Derivatisierung auftretenden Razemisierung. Die Umsetzung von 5 ausgewählten S-Halogencarbonsäuren mit Dicyclohexylamin/tert-Butylamin und tert-Butylisocyanat zu N-tert-Butylamiden wird untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Tab. 7: Anteil des R-Antipoden in optisch aktiven 2S-Halogencarbonsäuren nach Derivatisierung zu N-tert-Butylamiden.
a) Derivatisierung mit tert-Butylisocyanat, 110°C, 1 Stunde
b) Derivatisierung mit Dicyclohexylcarbodiimid/tert-Butylamin in Methylenchlorid bei 0°C.

Säure	R-Antipode in %	
	a	b
S-2-Chlorpropionsäure	4.61±0.12	1.75±0.10
S-2-Brompropionsäure	21.41±1.18	5.95±0.10
S-2-Chlorisovaleriansäure	1.53±0.12	0.86±0.17
S-2-Chlorisocapronsäure	5.14±0.30	3.29±0.03
S-2-Brom-S-3-methyl-valeriansäure	3.59±0.49[a]	2.84±0.11[a]

a: Anteil an 2R-Brom-3R-methylvaleriansäure. Die 2S,3R- und 2R,3S-Diastereomeren konnten nicht nachgewiesen werden (weniger als 0.1 %).

Die Gegenwart von freiem Amin bei der Derivatisierung mit Dicyclohexylcarbodiimid führt vor allem bei den Bromsäuren zu nennenswerten Mengen von Substitutionsprodukten. Der Anteil des R-Antipodens in den untersuchten 2S-Halogen-

carbonsäuren ist jedoch in allen Fällen geringer als nach der Derivatisierung mit tert-Butylisocyanat. Die Derivatisierung mit Dicyclohexylcarbodiimid ist daher vorzuziehen. Der Absolutbetrag der Razemisierung kann jedoch nicht bestimmt werden, da die optische Reinheit der aus α-Aminosäuren synthetisierten 2-Halogenfettsäuren mit keiner anderen Methode bestimmt wurde. Die in Tabelle 7 angegebenen Werte geben jedoch die maximal möglich Razemisierung an.

4.2. Trennung der optischen Isomeren von 2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure

Die Trennung von L-, D- und meso-2,2'-N-Hydroxyimindipropionsäure (HIDP 4) gelingt wie bereits früher beschrieben[30] durch Chromatographie des Dimethylester an desaktivierten Glaskapillaren belegt mit Chirasil-Val. Ein Chromatogramm zeigt Abbildung 20.

Die Konfigurationszuordnung erfolgt durch Koinjektion des optisch angereicherten Esters. Die Identität des Esters wurde durch kombinierte Gaschromatographie/Massenspektrometrie überprüft. Die Derivatisierung erfolgt durch Umsetzung mit Methanol/Chlorwasserstoff. Auch durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie ist eine Bestimmung des meso-Anteils in optisch aktiver HIDP 4 möglich. Die Signale der Methylgruppen der optisch aktiven Säure und ihrer meso-Form besitzen eine ausreichende Differenz der chemischen Verschiebungen. Ein 90 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum zeigt Abbildung 21.

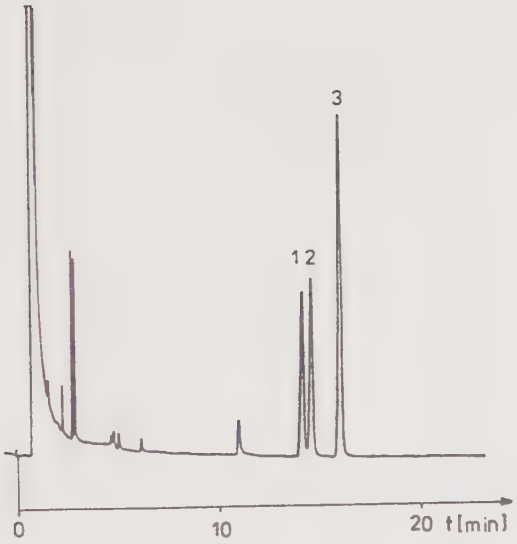


Abb. 20: Trennung von L(1), D(2) und meso-N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäuredimethylester (3). Desaktivierte Glaskapillare mit S-Chirasil-Val 20 m x 0.28 mm. Trägergas: Wasserstoff 0.4 bar, Temperatur 95°C isotherm.

Die Trennung von optisch aktivem HIDP 4 und der meso-Form gelingt durch Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie (vergleiche Abbildung 22).

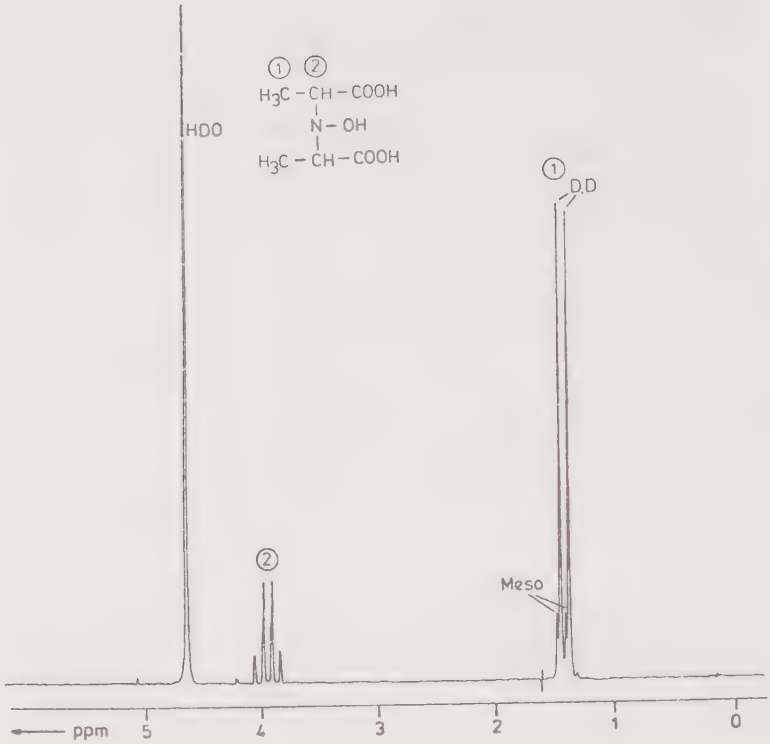


Abb. 21: ^{1}H-NMR-Spektrum von D-2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure. Lösungsmittel D_2O, 90 MHz Spektrometer WH 90 Bruker, N_S = 100.

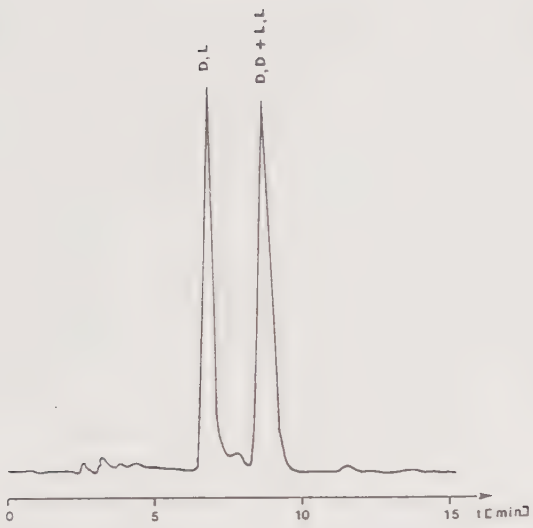


Abb. 22: Hochleistungsflüssigkeitschromatogramm von D- und meso-2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure. Säule RP 18, 7 µm, 20 cm x 4.6 mm, Fließmittel Phosphatpuffer 50 mmol pH 2.6, Flow 1.0 ml/min, p = 80 bar, Detektion UV-Absorption bei 210 nm.

4.3. Ergebnisse und Diskussion der steoreochemischen Untersuchungen

Die Synthese von optisch aktiver 2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure (HIDP 4) erfolgt ausgehend von L(S)- beziehungsweise D(R)-Alanin. Zunächst erfolgt Umsetzung zu 2-Brompropionsäure unter Retention der Konfiguration. 2-Brompropionsäure reagiert mit Hydroxylamin unter Inversion zu HIDP 4.

Käufliches L(S)- oder D(R)-Alanin besitzt eine sehr hohe optische Reinheit. Der Anteil des falschen Antipodens ist in der Regel kleiner als 0.1 %[90]. Die hieraus erhaltene L(S)- beziehungsweise D(R)-2-Brompropionsäure enthält, wie durch Gaschromatographie der N-tert-Butylamide gezeigt wurde, etwa 5 bis 6 % des L(S)- beziehungsweise D(R)-Antipoden. Da eine Razemisierung während der Derivatisierung nicht ausgeschlossen werden kann, ist die tatsächliche optische Reinheit möglicherweise höher. Durch Umsetzung mit Hydroxylamin hieraus erhaltene HIDP 4 enthält etwa 9 % der meso-Form. Die Bestimmung durch Gaschromatographie des Dimethylesters an Chirasil-Val und durch Integration der ^{1}H-NMR-Signale ergibt hierfür die gleichen Werte. Daher kann eine Razemisierung während der Veresterung ausgeschlossen werden. Der L(2S,2'S)-Antipode in synthetischer D(2R,2'R)-HIDP 4 konnte durch Gaschromatographie nicht nachgewiesen werden. Der Anteil ist sicher kleiner als 0.5 %. Durch präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie ist eine weitere Steigerung der optischen Reinheit möglich. Eine Probe von D(2R,2'R)-HIDP 4 enthielt nach präparativer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie noch 3 % der meso-Form.

Die Zuordnung der Konfiguration der synthetisierten 2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure (HIDP 4) wurde bisher noch nicht diskutiert. Durch Umsetzung mit Zink in Eisessig ist Reduktion zu 2,2'-Iminodipropionsäure (IDP 2) möglich. Hierbei erfolgt keine Reaktion an den chiralen Zentren. Die Konfiguration bleibt daher erhalten. Die Konfiguration von 2,2'-Iminodipropionsäure wurde bereits 1942 untersucht[27]. Aus L(S)-Alanin und D(R)-Brompropionsäure wird ein optisch aktives Produkt erhalten, während aus L(S)-Alanin und L(S)-Brompropionsäure die optisch inaktive meso-Form entsteht. Die Konfiguration von synthetischer 2,2'-Iminodipropionsäure (IDP 2) ist somit eindeutig festgelegt. Durch Gas-

chromatographische Trennung der stereoisomeren Formen der 2,2'-Iminodipropionsäure nach Derivatisierung mit Isopropylisocyanat, die bereits in Kapitel 2 beschrieben wurde, ist eine eindeutige Konfigurationszuordnung der durch Reduktion von HIDP 4 erhaltenen Säure möglich. Die aus L(S)-2-Brompropionsäure und Hydroxylamin erhaltene N-Hydroxyiminodipropionsäure besitzt nach Reduktion die D-(2R,2'R)-Konfiguration. Hierbei treten allerdings erhebliche Anteile der meso-Form auf (vergleiche Abbildung 23). Die Alkylierung von Hydroxylamin mit 2-Brompropionsäure erfolgt somit, wie breits in Abbildung 11 angedeutet, unter Inversion der Konfiguration am C-Atom 2 der Säure.

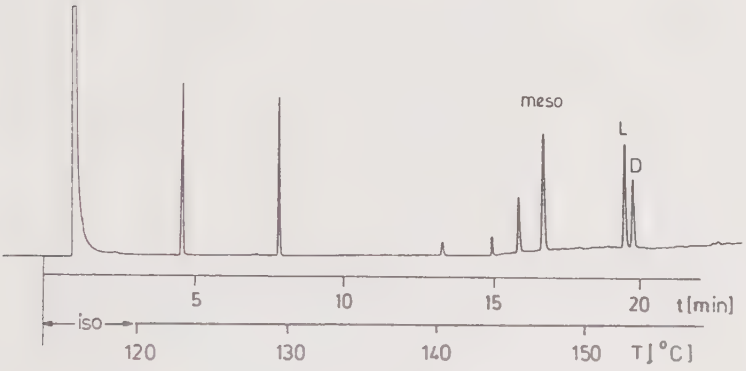
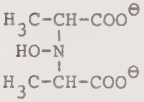


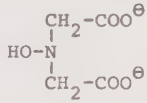
Abb. 23: Gaschromatogramm einer Mischung aus razemischer, meso-2,2'-Iminodipropionsäure und Iminodipropionsäure nach Reduktion von N-Hydroxyiminodipropionsäure, die aus L(S)-2-Brompropionsäure synthetisiert wurde. Derivatisierung mit Isopropylisocyanat. Säule: L-Chirasil-Val 20 m x 0.25 mm, Trägergas Wasserstoff, Druck 0.35 bar, Temperaturprogramm 120°C, 3 min, 2°C/min auf 180°C, Abschwächung 4 x 50 (bis 15 Minuten) dann 1 x 50.

5. KOMPLEXIERUNGSEIGENSCHAFTEN VON N-HYDROXY-2,2'-IMINODIPROPIONSÄURE UND EINIGEN STRUKTURELL ENG VERWANDTEN VERBINDUNGEN

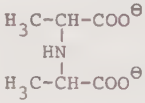
2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure (HIDP 4) gehört zu einer neuen Klasse von Komplexbildnern. Nachdem synthetisches Material in ausreichender Menge und Reinheit zur Verfügung stand (vergleiche Kapitel 3) wurden die komplexchemischen Eigenschaften untersucht. Zum Vergleich wurden die strukturell eng verwandten Verbindungen N-Hydroxyiminodiessigsäure (HIDE 6), 2,2'-Iminodipropionsäure (IDP 2) und Iminodiessigsäure (IDE 7) ebenfalls untersucht.



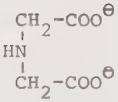
HIDP 4



HIDE 6



IDP 2



IDE 7

Die Komplexbildungskonstanten für IDE 7 wurden bereits früher bestimmt. Sie wurden der Literatur[91] entnommen. Während der Durchführung der im folgenden beschriebenen Untersuchungen erschien eine Publikation von J.J.R. Frausta da Silva und Mitarbeitern, die sich ebenfalls mit den Komplexierungseigenschaften dieser Liganden beschäftigt[92]. Die Anzahl der untersuchten Metalle war jedoch gering und die ausschließliche Verwendung potentiometrischer Methoden führte für Komplexe des Vanadylions mit den Liganden HIDP 4 und HIDE 6 zu völlig falschen Ergebnissen.

Im Fall der optisch aktiven Liganden HIDP 4 und IDP 2 wurde die präparativ leichter zugängliche Mischung der verschiedenen Stereoisomeren verwendet. Diastereomere Komplexe besitzen unterschiedliche Stabilitätskonstanten, wie die chromatographische Enantiomerentrennung an chiralen Metallkomplexen zeigt[93]. Untersuchungen an diastereomeren Aminosäurekomplexen des Kupfers[94] zeigen jedoch nur geringe Unterschiede, die innerhalb des Fehlerbereiches normaler Messungen liegen.

5.1. Methoden zur Bestimmung von Komplexbildungskonstanten

Die Untersuchung von Metallkomplexen geht auf die Arbeit von Werner[95] zurück. Die ersten Bestimmungen von Komplexbildungskonstanten in den Jahren 1890 bis 1910 beruhten auf Arbeiten von Arrhenius, Oswald und Nernst, die in kurzer Zeit die grundlegenden experimentellen Methoden für die Bestimmung von Komplexbildungskonstanten entwickelten[96]. Jedoch erst die Theorie starker Elektrolyte von Debye und Hückel im Jahr 1923[97] erlaubte genauere Untersuchungen in wäßrigen Lösungen. Die Entwicklung allgemein anwendbarer Methoden zur Berechnung von stufenweisen Komplexbildungskonstanten durch Bjerrum[98] und die Einführung von ionenselektiven Elektronen, die eine schnelle Bestimmung der Gleichgewichtskonzentration einzelner Ionen erlauben, ermöglichten die Entwicklung der heute zur Bestimmung von Komplexbildungskonstanten verwendeten Methoden[99-104].

In einer wäßrigen Lösung, die ein Metallion M^{z+}, einen Chelatliganden L^{x-} und eine starke Säure enthält, treten die folgenden Gleichgewichte auf:

1. Protonierung des Liganden:

$$L^{x-} + p\,H^{+} \rightleftharpoons H_p L^{(x-p)-} \qquad \beta_p = [H_pL]/([H]^p[L]) \quad (5)$$

2. Komplexierung des Metalls:

$$N\,L^{x-} + M^{z+} \rightleftharpoons ML_N^{(z-N\cdot x)+} \qquad \beta_n = [ML_N]/([M][L]^N) \quad (6)$$

3. Protolysegleichgewicht des Wassers:

$$H_2O \rightleftharpoons H^{+} + OH^{-} \qquad K_w = [H]\,[OH] \quad (7)$$

4. Hydrolyse des Metallions:

$$M^{z+} + n\,H_2O \rightleftharpoons M(OH)_n^{(z-n)+} + n\,H^{+}$$

In den meisten Fällen genügt die Betrachtung dieser Gleichgewichte. Zusätzlich können jedoch weitere Reaktionen auftreten.

5. Bildung polynuklearer Komplexe M_qL_n
6. Bildung protonierter Komplexe $H_pM_qL_n$
7. Bildung von Hydroxykomplexen $M_qL_n(OH)_p$
8. Ausfällung unlöslicher Produkte.

β_q sind die Bruttoprotonierungskonstanten, β_n die Bruttokomplexstabilitätskonstanten. K_w das Ionenprodukt des Wassers.

Die Bedingungen in Lösung werden normalerweise so gewählt, daß die Hydrolyse des Metallions ausgeschlossen werden kann.

Für die Totalkonzentration an Metall, Ligand und dissozierbarem Proton ergibt sich dann:

$$[M]_t = [M] + [ML] + [ML_2] + \ldots + [ML_N] = M + \sum_N \beta_n [M][L]^n \qquad (8)$$

$$[L]_t = [L] + [HL] + [H_2L] + \ldots + [H_pL] + [ML] + 2[ML_2] + \ldots + N[ML_N] = [L] + \sum_1^P \beta p [H]^p [L] + \sum_1^N n\beta_n [M][L]^n \qquad (9)$$

$$[H]_t = [H] - [OH] + [HL] + 2[H_2L] + \ldots + P[H_pL] = [H] - K_w [H]^{-1} + \sum_1^P p \beta_p [H]^p [L] \qquad (10)$$

Das System dieser Gleichungen kann gelöst werden, sofern K_p, β_n, K_w und die Totalkonzentrationen bekannt sind. Durch Kombination werden einige wichtige Beziehungen erhalten:

1. Systeme ohne Metallionen, d.h. $[M]_t = 0$

Durch Eliminierung von L aus (10) und (9) ergibt sich:

$$\frac{[H]_t - [H] + K_w [H]^{-1}}{[L]_t} = \frac{\sum_P p \beta_p [H]^p}{1 + \sum_p \beta_p [H]^p} = \bar{P} \qquad (11)$$

$\bar{P}$ ist der Protonierungsgrad und gibt die mittlere Zahl von Protonen je Ligandmolekül an. Durch Umformung erhält man hieraus die Protonierungsfunktion (12), eine lineare Gleichung der unbekannten Bruttoprotonierungskonstanten β_p.

$$\bar{P} + \sum_{p}^{1} (\bar{P} - P)\ \beta_p\ [H]^p = 0 \qquad (12)$$

Der mittlere Protonierungsgrad $\bar{P}$ ist aus $[H]_t[L]_t$ und der experimentell bestimmten Konzentration [H] berechenbar.

2. Systeme, die nur ein Metallion und einen Liganden enthalten.

Durch Kombination von (8) und (9) erhält man für die mittlere Zahl von Ligandatomen je Metallatom $\bar{n}$ die Gleichung (13).

$$\bar{n} = \frac{[L]_t - [L] - \sum_{p} \beta_p [H]^p [L]}{[M]_t} = \frac{\sum_{n} n \beta_n [L]^n}{1 + \sum_{n} \beta_n [L]^n} \qquad (13)$$

$\bar{n}$ kann berechnet werden aus [H] und $[L]_t[M]_t$ unter Benutzung der Konstanten β_n. Durch Umformung in Analogie zu (12) wird die Komplexbildungsfunktion (14) erhalten. Sie ist eine lineare Gleichung der unbekannten Bruttokomplexbildungskonstanten β_n.

$$\bar{n} + \sum_{n} (\bar{n} - n)\ \beta_n\ [L]^n = 0 \qquad (14)$$

Bei allen Summationen sind sämtliche in Lösung vorhandenen Spezies zu berücksichtigen. Ein Problem ergibt die Verwendung der Konzentrationen in den stöchiometrischen

Gleichungen (8) bis (10), da im allgemeinen stets Aktivitäten gemessen werden. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wird meist in einem Medium konstanter Ionenstärke gearbeitet und die Eichung in Konzentrationen durchgeführt.

Alle Methoden zur Bestimmung von Komplexbildungskonstanten beruhen auf der Messung einer physikalischen Größe X, die die Berechnung der Konzentration aller vorhandenen Spezies in Lösung erlaubt. Man unterscheidet

a) X ist eine Funktion der Konzentration nur eines Teilchens (z.B. potentiometrische Messung)

b) X ist von der Konzentration mehrerer Spezies abhängig (z.B. die Lichtabsorption einer Lösung)

c) X hängt von der Gesamtzahl der Teilchen in Lösung ab (Gefrierpunktserniedrigung, Siedepunktserhöhung).

Potentiometrische Methoden

Messung der H^+-Konzentration

Durch Messung der H^+-Konzentration [H] ist eine Bestimmung der Protonierungskonstanten und der Komplexbildungskonstanten möglich. Da fast alle verwendeten Liganden in wäßriger Lösung protoniert werden, ist die potentiometrische Messung der H^+-Konzentration, die am häufigsten verwendete Methode. Zunächst wird der p-fach protonierte Ligand mit einer starken Lauge titriert, und nach jeder Zugabe wird der pH-Wert gemessen. Die Berechnung der Bruttoprotonierungskonstanten $ß_p$ erfolgt nach Gleichung (12). Die Anzahl der Meßpunkte ist meist größer als die Zahl der Protonierungskonstanten, und die Berechnung erfolgt durch Näherungsverfahren. Hierfür stehen Computerprogramme zur Verfügung[109-112]. Die Protonierungskonstanten $ß_p$ werden zur Berechnung der

Komplexbildungskonstanten β_n benutzt. Eine Lösung bekannter Konzentration von Ligand, Metallatom und einer starken Säure wird mit einer starken Lauge titriert und die H^+-Konzentration nach jeder Zugabe bestimmt. Aus Gleichung (5) ergibt sich die Konzentration an deprotoniertem Ligand und aus (13) ergibt sich die mittlere Zahl von Liganden je Metallatom. Die Berechnung der Bruttokomplexbildungskonstanten erfolgt dann mit Hilfe der Komplexbildungsfunktion (14) analog der Berechnung der Protonierungskonstanten mit den gleichen Computerprogrammen. Die Einstellung des Gleichgewichts erfolgt in der Regel hinreichend schnell, muß jedoch überprüft werden. Die Messung wird in einer thermostatisierten Zelle mit einer Glaselektrode durchgeführt. Durch eine Salzbrücke wird eine Vergleichselektrode, meist eine Kalomel- oder Silber/Silberchloridelektrode, in Kontakt mit der Probelösung gebracht. Die gemessenen Werte müssen um das auftretende Diffusionspotential korrigiert werden. Die Ionenstärke wird durch ein Inertsalz, meist Kaliumnitrat oder Kaliumchlorid, konstant gehalten. Die Zugabe der Lauge erfolgt mittels einer Motorbürette. Mit dem Lösungsmittel gesättigter Stickstoff wird über die Lösung geleitet, um Kohlendioxid fernzuhalten. Die Eichung der Zelle erfolgt durch Titration einer starken Säure bekannter Konzentration. Hohe Anforderungen sind an die Genauigkeit aller Parameter zu stellen: die Totalkonzentration aller beteiligten Stoffe sollte auf 0.1 % genau sein, der pH-Wert mit einer Genauigkeit von $\pm$0.003 pH-Einheiten gemessen, die Temperatur auf $\pm$0.05°C konstant gehalten werden.

Messung der M^{z+}-Konzentration

Bei sehr stabilen Komplexen ist die Verwendung der pH-Methode oft nicht möglich, da bereits vor Beginn der Titration eine vollständige Bildung des Komplexes eintritt.

Reversible Redoxreaktionen des Metalls erlauben in einigen Fällen die direkte Bestimmung der Metallkonzentration und damit eine Berechnung der Komplexbildungskonstanten[105]. Folgende Redoxreaktionen sind möglich:

$$M^{z+} + ze^- \rightleftharpoons M(s)$$

$$M^{z+} + ne^- \rightleftharpoons M^{(z-n)+}.$$

Treten verschiedene Oxidationsstufen des Metalls auf, ist die Kenntnis der Komplexbildungskonstanten einer Oxidationsstufe notwendig. Deren Bestimmung ist meist durch die Anwendung der pH-Methode möglich. Die Berechnung erfolgt nach entsprechender Umformung der Gleichung (8).

Polarographie

Die polarographische Methode kann benutzt werden, wenn oxidier- oder reduzierbare Spezies auftreten, die an einer Quecksilbertropfelektrode elektrolysiert werden können. Eine Messung des Halbwellenpotentials erlaubt die Bestimmung der Konstanten β_n nach Gleichung (15), wobei z die Zahl der beteiligten Elektronen angibt.

$$E_{1/2} = \frac{RT}{zF} (\ln \beta_n + n \ln [L]) \qquad (15)$$

Flüssig-Flüssig-Verteilung

Ungeladene Metallkomplexe oder Liganden sind häufig in nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln löslich. Wenn die Verteilungskoeffizienten

$$q_L = \frac{[L]_{org}}{[L]_{Wasser}} \quad \text{und} \quad q_{ML_s} = \frac{[ML_s]_{org}}{[ML_s]_{Wasser}}$$

bekannt sind, ist aus der analytisch bestimmten Konzentration in dem organischen Lösungsmittel die Gleichgewichtskonzentration in der wäßrigen Phase und damit die Stabilitätskonstante berechenbar[106].

Ionenaustauscher

In Gegenwart eines Kationen- oder Anionenaustauschers erfolgt eine Gleichgewichtseinstellung für eine bestimmte Spezies zwischen Austauscherharz und Lösung. Bei Kenntnis des Verteilungskoeffizienten ist ähnlich wie für die Flüssig-Flüssig-Verteilung eine Bestimmung der Komplexbildungskonstanten möglich.

Lichtabsorptionsmessungen

Häufig sind eine oder mehrere Komplexspezies in Lösung stark gefärbt, und eine Messung der Absorption bei bestimmter Wellenlänge erlaubt die Bestimmung der Stabilitätskonstanten. Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz gilt:

$$E = d\left(\sum_{o}^{N} \varepsilon_n [ML]_n + \varepsilon_L [L]\right) = d\left(\varepsilon_M [M] + \sum_{1}^{N} \varepsilon_n \beta_n [M][L] + \varepsilon_L [L]\right) \qquad (16)$$

Die wichtigste Methode geht auf Untersuchungen von Job[107] zurück. Die Summe der Totalkonzentration von Metall und Ligand wird konstant gehalten, ihr Verhältnis jedoch variiert. Auftragen der optischen Dichte gegen dem Molbruch des Liganden liefert die stöchiometrische Zusammensetzung des Komplexes. Tritt ein Gleichgewicht zwischen Komplex und freiem Metall auf, sind auch Komplexbildungskonstanten bestimmbar.

Selten gebrauchte Methoden zur Untersuchung von Komplexkonstanten sind die Gefrierpunktserniedrigung, Siedepunktserhöhung, Leitfähigkeit, Partialdruck- und NMR-Messungen. Im Fall sehr stabiler Komplexe führt häufig die Untersuchung von Austauschgleichgewichten mit einem weiteren Metall und/oder einem weiteren Liganden zum Ziel[108].

5.2. Komplexbildung mit Calzium, Kobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Cadmium und Aluminium

Die Komplexbildung der Liganden 2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure (HIDP 4), Hydroxyiminodiessigsäure (HIDE 6) und 2,2'-Iminodipropionsäure (IDP 2) mit den oben angeführten Metallen wurden durch potentiometrische Messung der H^+-Konzentration untersucht. Die Werte für Iminodiessigsäure (IDE 7) wurden aus der Literatur[93] entnommen.

Sämtliche Titrationen wurden auf einer vollautomatischen Meßstation durchgeführt. Eine Beschreibung und eine Fehlerbetrachtung[109] findet sich in Anhang II.

Sämtliche Messungen wurden in thermostatisierten Zellen bei (25.0±0.1)°C durchgeführt. Die Ionenstärke wurde jeweils so eingestellt, daß bei der Berücksichtigung aller vorhandenen Ionen A_i^{z+} Gleichung (17) erfüllt war.

$$I = 0.5 \cdot \sum_i [A_i] \cdot z_i^2 = 0.100 \text{ M (bzw. } 1.000 \text{ M)} \quad (17)$$

Nach jeder Zugabe von Lauge wurden 6 Meßpunkte aufgenommen, um die Gleichgewichtseinstellung sicherzustellen. Die Eichung erfolgte durch Titration von 0.1 N Salpetersäure mit 0.1 N Kalilauge und dem Programm EICHU*.

*Eine Beschreibung der verwendeten Programme findet sich in Anhang III.

Die Bestimmung der Protonierungs- und Komplexbildungskonstanten erfolgte mit dem Algol Programm CONST*[109].

Zunächst wurde eine Bestimmung der Protonierungskonstanten durchgeführt. Die betrachteten Liganden können maximal 3 Protonen aufnehmen, wobei folgende Gleichgewichte auftreten:

$$L^{2-} + H^{+} \rightleftharpoons HL^{-} \qquad K_{1H} = \frac{[HL]}{[H][L]} \tag{18}$$

$$HL^{-} + H^{+} \rightleftharpoons H_2L \qquad K_{2H} = \frac{[H_2L]}{[H][HL]} \tag{19}$$

$$H_2L + H^{+} \rightleftharpoons H_3L^{+} \qquad K_{3H} = \frac{[H_3L]}{[H][H_2L]} \tag{20}$$

L = HIDE, HIDP, IDE, IDP.

Das erste Proton wird am Stickstoffatom, das zweite und dritte Proton jeweils an einer Carboxylgruppe angelagert. Der Zusammenhang zwischen den Protonierungskonstanten K_{nH} und den Bruttoprotonierungskonstanten β_{nH} ist durch Gleichung (21) gegeben.

$$\beta_n = \prod_{i=1}^{n} K_i \qquad n = 1,2,3 \tag{21}$$

Die Ergebnisse sechs verschiedener Titrationen für HIDP 4 sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

---

* Eine Beschreibung der verwendeten Programme findet sich in Anhang III.

Tab. 8: Protonierungskonstanten von 2,2'-N-Hydroxyiminodipropionsäure auf Grund potentiometrischer Titration, T = 25°C, I = 0.1 M (KNO_3)

N	L_t	pH	$\bar{p}$	σ	log β_1	log β_2
16	1 mM	3.14-6.00	1.20-0.33	1.7	5.655	8.209
17	1 mM	3.13-5.97	1.17-0.30	6.2	5.539	7.747
28	3 mM	2.76-6.50	1.35-0.13	6.3	5.622	8.064
28	3 mM	2.76-6.51	1.34-0.13	6.1	5.621	8.044
36	6 mM	2.56-6.69	1.47-0.09	9.1	5.643	8.087
36	6 mM	2.56-6.67	1.47-0.10	7.9	5.661	8.132

es bedeuten:

N: Anzahl der Meßpunkte L_t: totale Ligandkonzentration

pH: pH-Bereich der Messungen $\bar{p}$: Bereich des mittleren Protonierungsgrades des Liganden

σ: Standardabweichung der Kurve (vgl. Anhang III) β_1, β_2: Bruttoprotonierungskonstanten

Der maximale Protonierungsgrad $\bar{p}$ liegt bei 1.47. Die Bruttoprotonierungskonstante β_3 kann somit aus diesen Daten nicht berechnet werden. Die Fehler bei kleiner Totalkonzentration des Liganden sind besonders groß für β_2, da hierbei nur ein Protonierungsgrad von 1.2 erreicht wird. Alle Konstanten wurden durch mindestens sechs unabhängige Titrationen bei drei verschiedenen Konzentrationen bestimmt. Stark abweichende Werte wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Durch eine Erhöhung der Säurekonzentration läßt sich auch der Protonierungsgrad der Liganden erhöhen und somit $K_{3,H}$ bestimmen. Um jedoch eine konstante Ionenstärke zu erreichen, muß hierzu die Konzentration des Leitsalzes erhöht werden. Der maximale Protonierungsgrad bei den verwendeten Konzentrationen von IDE 6 und HIDP 4 beträgt etwa 2.2, so daß der Fehler für $K_{3,H}$ relativ groß ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefaßt. Nach Gleichung (21) wurde hierzu auf die Protonierungskonstanten $K_{p,H}$ umgerechnet. Die Ergebnisse für IDE 7 wurden der Literatur[91] entnommen.

Mit Hilfe der gefundenen Protonierungskonstanten wurden durch weitere Titrationen des Liganden in Gegenwart von Metallsalzen die Komplexbildungskonstanten bestimmt. Für jede Bestimmung wurden wieder mindestens sechs unabhängige Titrationen bei mindestens drei verschiedenen Konzentrationen und einem Metall-Ligandverhältnis von 1:3 oder 1:2 durchgeführt. Die Überprüfung der gefundenen Konstanten bei verschiedenen Totalkonzentrationen ist hierbei besonders wichtig. Eventuell auftretende Unstimmigkeiten deuten auf die Beteiligung zusätzlicher Gleichgewichte zum Beispiel die Bildung von Di- oder Polymeren hin. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefaßt. Auch hier wurden die Werte für IDE 7 wieder aus der Literatur[91] entnommen.

Tab. 9: Logarithmen der Protonierungskonstanten $K_{p,H} = [H_pL]/[H][H_{p-1}L]$
In Klammern der Wert für die 3-fache Standardabweichung der letzten Ziffer

Ligand	HIDE	HIDP	IDE[93]	IDP
Temperatur	25°C	25°C	20°C	25°C
Ionenstärke	0.1(KNO_3)	0.1(KNO_3)	0.1(KCl)	0.1(KNO_3)
log $K_{1,H}$	5.041(20)	5.649(20)	9.38	9.39(2)
log $K_{2,H}$	2.952(30)	2.515(30)	2.65	2.59(5)
Temperatur	25°C	25°C		
Ionenstärke	1.0($NaClO_4$)	1.0($NaClO_4$)		
log K_{1H}	4.80(2)	5.47(2)	*	*
log K_{2H}	2.88(4)	2.54(5)	*	*
log K_{3H}	0.8(2)	1.0(2)	*	*

* nicht bestimmt

Das Ca^{2+}-Ion bildet nur sehr schwache Komplexe mit den untersuchten Liganden. Die mittlere Zahl von Ligandatomen je Metallatom $\bar{n}$ beträgt maximal 0.9. Konstanten für die Bildung des 2:1 Komplexes lassen sich daher nicht angeben. Im Fall des Al^{3+}-Kations erlaubt die bereits bei sehr tiefen pH-Werten beginnende Hydrolyse des Metallions keine vollständige Auswertung der Titrationskurven. Es sind nur die Konstanten für die 1:1 Komplexe bestimmbar. Die berechneten Werte sind relativ ungenau. Nicht direkt bestimmbar sind die Konstanten der 1:1 Komplexe von Cu^{2+} mit HIDP 4 und HIDE 6, da bereits vor Beginn der Titration nahezu vollständige Komplexbildung eintritt.

Tab. 10: Logarithmen der Stabilitätskonstanten K_n ($=[ML_n]/[ML_{n-1}][L]$) für verschiedene Metallatome. In Klammern die dreifache Standardabweichung in der letzten Ziffer.

Ligand		HIDE	HIDP	IDE	IDP
Temperatur		25°C	25°C	20°C	25°C
Ionenstärke		0.1(KNO_3)	0.1(KNO_3)	0.1(KNO_3)	0.1(KNO_3)
Ca^{2+}	log K_1	3.0(1)	2.7(1)	2.6	2.0(1)
Co^{2+}	log K_1	5.44(5)	4.72(10)	6.97	6.4(1)
	log K_2	4.00(5)	4.0(1)	5.34	4.9(1)
Ni^{2+}	log K_1	6.4(1)	5.7(1)	8.19	7.6(1)
	log K_2	4.65(10)	5.0(1)	6.11	5.9(1)
Cu^{2+}	log K_1	8.45(10)*	9.2(1)*	10.63	10.6(2)
	log K_2	4.10(5)	3.45(10)	6.05	4.4(1)
Zn^{2+}	log K_1	5.5(1)	5.05(10)	7.27	6.6(1)
	log K_2	3.96(1)	4.05(10)	5.33	4.5(1)
Cd^{2+}	log K_1	4.94(10)	4.5(1)	5.73	5.4(1)
	log K_2	4.2(1)	4.0(1)	4.46	4.3(1)
Al^{3+}	log K_1	5.1(1)	5.9(1)		

* vergleiche die Erläuterungen im Text.

Der pH-Wert einer Lösung von $[Cu]_t = [HIDE]_t = 2$ mM beträgt etwa 2.4. Der Komplexbildungsgrad beträgt 0.96 ± 0.03, wobei die Unsicherheit im wesentlichen auf Fehler in der pH-Messung zurückzuführen ist. Der kleine Teil an nicht komplexierten Liganden, der nur 4 ± 3 % der Totalkonzentration beträgt, ist mit einem starken Fehler behaftet. Daher ist keine Berechnung der Komplexbildungskonstanten möglich.

Der Ligandaustausch mit Tris(2-aminoethyl)amin (TREN) ermöglicht jedoch die Bestimmung. Titriert man den 1:1 CuL-Komplex (L = HIDE 6 oder HIDP 4) in Gegenwart von dreifach protoniertem Tris(2-aminoethyl)amin (H_3TREN^{3+})[113] mit einer starken Lauge, erfolgt die Bildung des $CuTREN^{2+}$-Komplexes gemäß:

$$CuL + H_3Tren^{3+} + 3\ OH^- \longrightarrow CuTREN^{2+} + 3\ H_2O + HIDP^{2-}$$

L = HIDP, HIDE, Tren = Tris(2-aminoethyl)amin.

Aus den experimentellen Daten - zugesetzte Menge Lauge und gemessener pH-Wert - erlaubt das Programm TRENAUS* die Berechnung der Gleichgewichtskonstanten der Austauschreaktion. Hieraus ist mit der bekannten Stabilitätskonstanten des $CuTREN^{2+}$-Komplexes die unbekannte Bildungskonstante des 1:1 Cu^{2+}/HIDP 4- oder Cu^{2+}/HIDE 6-Komplexes berechenbar. Die Titrationskurven Kupfer/HIDP 4 oder Kupfer/HIDE 6 zeigen eine weitere Besonderheit: im Fall von $L_t:M_t$ = 1:1 und für $L_t:M_t$ = 2:1 für HIDE 6 treten weitere Puffergebiete im pH-Bereich von 6 bis 9 auf, wobei ein Proton je Metallkomplex ML oder ML_2 freigesetzt wird. Gleichzeitig ändert sich die Farbe der Titrationslösung von blau nach smaragdgrün. Offensichtlich erfolgt hierbei die Bildung der Hydroxokomplexe $CuL(OH)^-$ mit L = HIDE 4, HIDP 6 oder $CuL_2(OH)^{3-}$ mit L = HIDE 6 oder eine Deprotonierung der N-OH-Gruppe. Eine Analyse der entsprechenden Puffergebiete mit Hilfe des Programms KONST ergibt für die Protonierungskonstanten der Kupferkomplexe folgende Ergebnisse:

---

* Beschreibung siehe Anhang III.

pK für CuL: 7.5± 0.1 (HIDE) und 8.22±0.01 (HIDP)

pK für CuL_2^{2-}: 8.3±0.1 (HIDE).

Sämtliche Ergebnisse werden nochmals an Hand der Titrationskurven in Abbildung 24 und 25 diskutiert.

Die Titrationskurve des Liganden ohne Zusatz eines Metallions (Kurve 1 in Abbildung 24 und 25) zeigt zwei Puffergebiete. Dies entspricht der Freisetzung des Carboxylprotons bei einem pH-Wert von etwa 3 und des am Stickstoff gebundenen Protons bei einem pH-Wert von etwa 5. Die Zugabe von Calzium (Kurve 2 in Abbildung 24) bewirkt nur eine geringe Veränderung gegenüber der Kurve des freien Liganden. Erst bei einem pH-Wert von etwa 4 tritt die Bildung eines schwachen 1:1-Komplexes ein. Im Fall von Kobalt und Nickel (Kurve 3 und 4 in Abbildung 24) tritt bereits vor Beginn der Titration eine Bildung der entsprechenden Metall-Komplexe ein. Dies ist erkenntlich an einer starken Absenkung des pH-Wertes gegenüber dem Wert ohne Metallzusatz. Die Kurven dieser Metalle sind nahezu identisch, wie auch die entsprechenden Komplexbildungskonstanten zeigen. Im Fall des Kupfers ist bereits zu Beginn der Titration eine vollständige Bildung des 1:1-Komplexes feststellbar. Durch Zugabe von Lauge wird der 2:1-Komplex gebildet. Die Kurven von Cadmium und Zink (Kurve 2 und 3 in Abbildung 25) entsprechen in ihrem Verlauf den Kurven von Kobalt und Zink mit entsprechenden Verschiebungen entsprechend den unterschiedlichen Komplexstabilitäten. Zusätzlich ist in Abbildung 25 die Titrationskurve des Vanadylions aufgenommen. Hier tritt bereits vor der Titration eine vollständige Bildung des 2:1-Komplexes ein. Die Titrationskurve entspricht der Titration einer starken Säure entsprechender Konzentration (vergleiche Kapitel 5.4.). In einigen Fällen

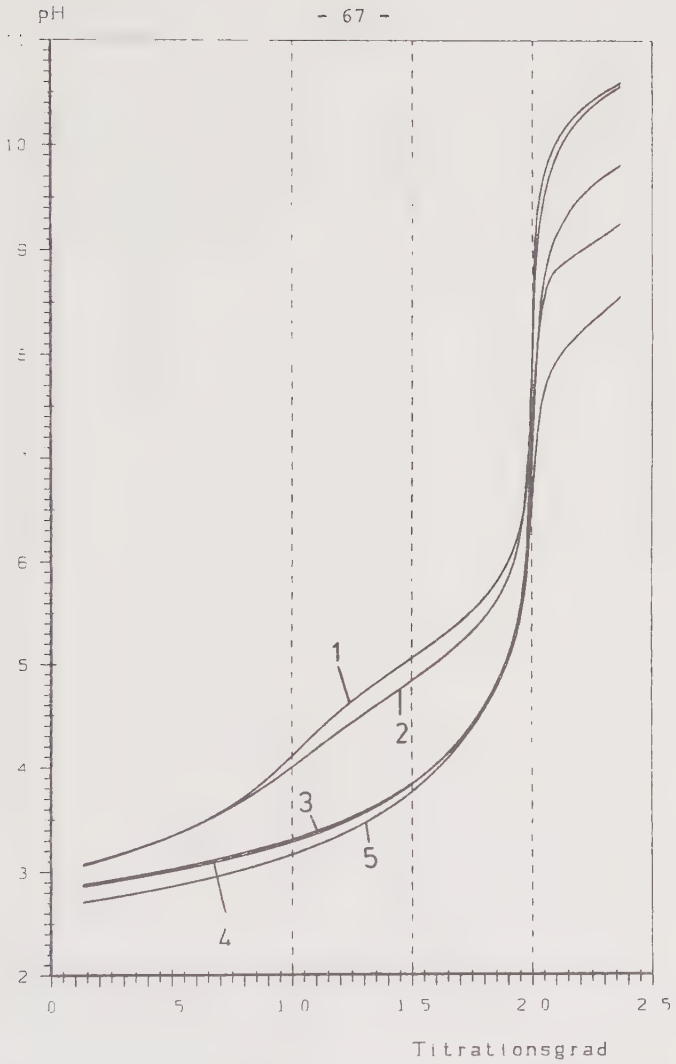


Abb. 24: Titrationskurven für N-Hydroxyiminodiessigsäure (HIDE 6) in Gegenwart verschiedener Metallionen (außer Kurve 1) $[H_2(HIDE)]_t$ = 2mM $[M]_t$ = 1 mM
1: ohne Metall, 2: Ca^{2+}, 3: Co^{2+}, 4: Zn^{2+}, 5: Cu^{2+}.

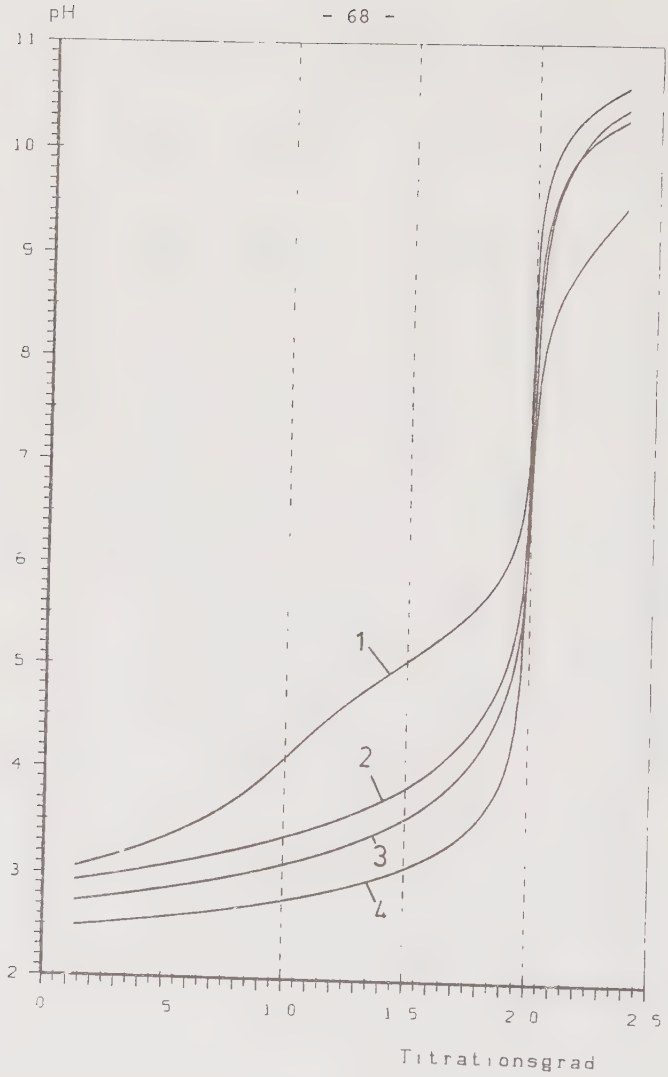


Abb. 25: Titrationskurven für N-Hydroxyiminodiessigsäure (HIDE 6) in Gegenwart verschiedener Metallionen (außer Kurve 1) $[H_2(HIDE)]_t$ = 2 mM, $[M]_t$ = 1 mM
1: ohne Metall, 2: Cd^{2+}, 3: Ni^{2+}, 4: VO^{2+}.

treten bei einem Titrationsgrad größer als 2 bei pH-Werten zwischen 7 und 9 zusätzliche Puffergebiete auf. Diese beruhen auf der Bildung von Hydroxokomplexen oder einer Hydrolyse des Metallions. Eine Auswertung wurde nur im Fall des Kupfers durchgeführt.

5.3. Chemie des Vanadiums in wäßrigen Lösungen

Vanadium gehört zur fünften Nebengruppe des periodischen Systems der Elemente. Neben den niedervalenten metallorganischen Verbindungen sind die Oxidationsstufen +II, +III, +IV und +V bekannt.

Wäßrige Lösungen von Vanadium in der Oxidationsstufe +II sind violett gefärbt. Das V^{2+}-Kation ist äußerst oxidationsempfindlich, jedoch unter einer Inertgasatmosphäre stabil. In wäßriger Lösung liegt das hexakoordinierte Ion vor, das eine oktaedrische Struktur besitzt. Die Hydrolyse führt zu der Bildung des VOH^{+}-Kations. Bei höheren pH-Werten erfolgt Oxidation zu V(III)[114].

Wäßrige Lösungen von V(III) sind je nach dem Hydrolysegrad blau bis grün oder braun gefärbt. Durch Luftsauerstoff erfolgt langsame Oxidation zu V(IV). In saurer Lösung liegt das $[V(H_2O)_6]^{3+}$-Kation vor, das wahrscheinlich eine oktaedrische Struktur besitzt. Oberhalb von pH 2 erfolgt hydrolytische Bildung von VOH^{2+}. Weitere Erhöhung des pH-Wertes führt zur Bildung von Di- und eventuell Polymeren und zur Ausfällung schwerlöslicher Spezies. Lösliche Verbindungen von V(III) existieren in neutraler und alkalischer Lösung. Sie sind jedoch sehr leicht oxidierbar und höchst instabil. Ihre Stuktur ist bisher unbekannt[114].

Von der Oxidationsstufe +IV des Vanadiums ist das blaue VO^{2+}-Kation die vorherrschende Spezies. Es bildet bevorzugt quadratisch pyramidale Komplexe, in denen der Sauerstoff die Spitze der Pyramide einnimmt. Häufig befindet sich in trans-Position zum Sauerstoff ein weiterer Ligand in größerer Entfernung, so daß eine verzerrt oktaedrische Struktur resultiert[115]. Es sind jedoch auch trigonal bipyramidale Komplexe mit einer Anordnung des Sauerstoffatoms in der Ebene[116] und Komplexe des V^{4+}-Kations mit verzerrt oktaedrischer oder trigonal prismatischer Anordnung bekannt[117-121].

In saurer wäßriger Lösung liegt das hydratisierte $[VO(H_2O)_5]^{2+}$-Kation vor. Bei Zugabe von Hydroxylionen erfolgt die Bildung der Komplexionen $VO(OH)^+$ und $[VO(OH)]_2^{2+}$. Die weitere Erhöhung des pH-Wertes führt zu Ausfällung des schwerlöslichen Vanadyl(IV)hydroxids $VO(OH)_2$. In alkalischer Lösung erfolgt Wiederauflösung unter Bildung des $VO(OH)_3^-$-Anions. Einen Überblick gibt Abbildung 26.

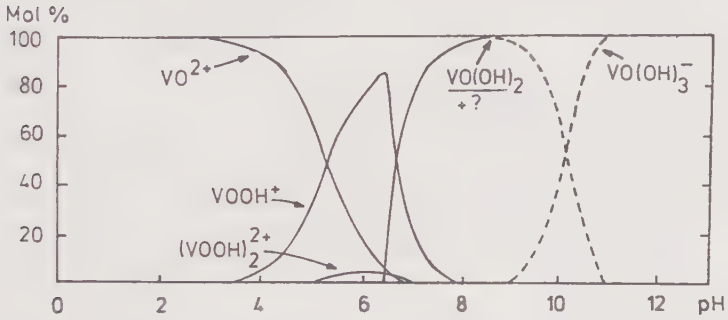


Abb. 26: Komplexionen von V(IV) in wäßriger Lösung als Funktion des pH-Wertes nach W. Boyd und K. Kustin[22] $[V]_t = 10^{-5}$ mol/l.

Saure Lösungen von Vanadium(IV) sind gegen Oxidation inert, während in neutralem oder alkalischen Milieu durch Luftsauerstoff Oxidation zu Vanadium(V) erfolgt[122].

Die Chemie von Vanadium in der Oxidationsstufe +V ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer großen Zahl von Polyvanadaten, deren Zusammensetzung und Struktur noch nicht in allen Fällen gesichert ist. Unterhalb pH 2 liegt fast ausschließlich das blaßgelbe Vanadyl(V)-kation VO_2^+ vor. Eine Erhöhung des pH-Wertes führt zur Ausfällung von Divanadiumpentoxid. Bei einem pH-Wert von 3 bis etwa 5 tritt

eine orange Färbung auf, die den Dekavanadat-Ionen $[V_{10}O_{28}]^{6-}$- beziehungsweise $[HV_{10}O_{28}]^{5-}$ und $[H_2V_{10}O_{28}]^{4-}$ zuzuordnen ist. Im neutralen Bereich treten die farblosen Tri- und Tetravanadationen $[V_3O_9]^{3-}$ und $[V_4O_{12}]^{4-}$ auf. In alkalischer Lösung findet sich vor allem Pyro- und Orthovanadat $[V_2O_7]^{4-}$ und VO_4^{3-}. In stark verdünnten Lösungen sind auch noch die Spezies HVO_4^{2-} und $H_2VO_4^-$ von Bedeutung[122]. Alle Vanadium(V)-Verbindungen werden durch schwache Reduktionsmittel in Vanadium(IV) überführt.

5.4. Komplexbildung mit Vanadium (IV)

Iminodiessigsäure (IDE 7) bildet mit Vanadylionen in wäßriger Lösung den 1:1-Komplex VO(IDE) und eventuell den protonierten Komplex $VOH(IDE)^+$. Bei pH-Werten größer als 4 erfolgt Hydrolyse unter Bildung der Komplexanionen $VO(OH)IDE^-$ und $[VO(OH)IDE]_2^{2-}$ [92,123-125]. Die Bildung des 2:1-Komplexes $VO(IDE)_2^{2-}$ wird selbst bei einem 10-fachen Überschuß des Liganden nicht beobachtet[125]. Iminodipropionsäure (IDP 2) ähnelt der Iminodiessigsäure (IDE 7). Die Titrationskurve bei einem Metall zu Ligand Verhältnis von 1:1 besitzt zwei getrennte Pufferbereiche. Nach der Bildung des 1:1-Komplexes VO(IDP) erfolgt Deprotonierung unter Bildung der Komplexanionen $[VO(OH)IDP]^-$ und $[VO(OH)IDP]_2^{2-}$. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Frausto da Silva und Mitarbeitern[92] überein. Eine exakte Analyse des zweiten Pufferbereiches ist nicht möglich. Die gemessenen pH-Werte sind instabil und es tritt die Ausfällung schwerlöslicher Spezies auf. Auch bei höheren Ligandkonzentrationen wird keine Bildung des 1:2-Komplexes $VO(IDP)_2^{2-}$ beobachtet Die Isolierung der Komplexe $H_2[VOL_2]$ mit L = IDE 7 und IDP 2 durch Nawi und Riechel[126] ist unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zumindest in Frage zu stellen. Die Komplexe wurden nicht umkristallisiert, und wahrscheinlich liegt ein Addukt $VOL \times H_2L$ (L = IDE 7, IDP 2) vor. Diese Komplexe

eignen sich nicht als Modellsubstanzen für Amavadin, wie irrtümlicherweise behauptet wurde[126]. Einen Überblick über die bekannten Komplexbildungskonstanten gibt Tabelle 11.

Tab. 11: Komplexbildungs- und Protonierungskonstanten der Komplexe von Iminodiessigsäure (IDE 7) und Iminodipropionsäure (IDP 2) mit dem Vanadylion. T = 25°C, I = 0.1 M (KNO_3).

Ligand	log K_{ML}[a]	log K_1[b]	log β_2[c]
Iminodiessigsäure	9.3[d]		8.2[d]
	9.2[e]	5.71[e]	8.31[e]
	9.0[f]	5.8[f]	9.1[f]
Iminodipropionsäure	9.4±0.2	6.1[f]	9.2[f]
	9.54[f]		

a) $K_{ML} = [ML]/[M][L]$ b) $K_1 = [VO(H_2O)L]/[H^+][VO(OH)L]$

c) $\beta_2 = [VO(H_2O)L]^2/[(VO(OH)L)_2][H]^2$ d) Literatur 123

T = 25°C I = 0.5 M ($NaClO_4$) e) Literatur 124

f) Literatur 92

Die N-Hydroxyverbindungen HIDE 6 und HIDP 4 verhalten sich gegenüber dem Vanadylion völlig anders als die entsprechenden Amine IDE 7 und IDP 2. Bei einem Metall zu Ligand Verhältnis von 1:2 erfolgt bereits vor Beginn der Titration eine vollständige Bildung des VOL_2^{2-}-Komplexes und die Titrationskurve entspricht der Titration einer starken Säure (Kurve 4 in Abbildung 25). Bis zu einem pH-Wert von 11 treten keine weiteren Pufferbereiche auf. Dies ist überraschend, da in Hydroxylaminkomplexen im neutralen bis schwach alkalischen Bereich Deprotonierung der N-Hydroxy-

gruppen erfolgt. Die Säuredissoziationskonstanten des Hydroxylprotons verschiedener Platinhydroxylamin-Komplexe betragen etwa 6 bis 10^{128}.

Die Titrationskurve mit einem Metall zu Ligand-Verhältnis von 1:1 zeigt Abbildung 27.

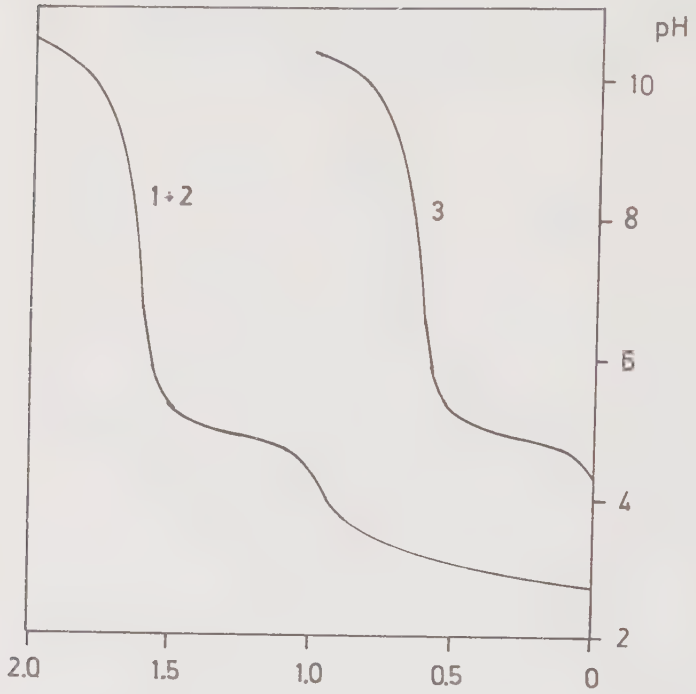


Abb. 27: Titrationskurven von VO^{2+} in Gegenwart von HIDE 6 und HIDP 4 und ohne Ligandzusatz. T = 25°C, I = 0.10 M (KNO_3)
(1) $VO(ClO_4)_2$ 1 mM H_2(HIDE) 1 mM
(2) $VO(ClO_4)_2$ 1 mM H_2(HIDP) 1 mM
(3) $VO(ClO_4)_2$ 0.5 mM

Nach der Titration von zwei Protonen,entsprechend der Komplexbildung der Liganden mit dem Vanadylion, tritt ein weiterer Pufferbereich auf, der etwas mehr als einem Proton je Metallatom entspricht. Die pH-Werte sind in diesem Bereich nicht stabil. Eine mögliche Erklärung ist, wie von Frausto da Silva und Mitarbeitern behauptet[92], die Bildung des 1:1-Komplexes VOL und anschließende Hydrolyse gemäß:

$$VOL + H_2O \longrightarrow VOL(OH) + H^+.$$

Der beobachtete Pufferbereich entspricht jedoch der Titrationskurve einer Vanadyllösung ohne Ligandzusatz, in der die Metallkonzentration 50 % der totalen Metallkonzentration in den 1:1 Titrationskurven entspricht (Kurve 3 in Abbildung 27). Denkbar ist somit auch die Bildung des 1:2-Komplexes, während die Hälfte des Metalls nicht komplexiert wird:

$$VO^{2+} + H_2L \longrightarrow 1/2\ VOL_2^{2-} + 1/2\ VO^{2+} + 2\ H^+.$$

Der beobachtete Pufferbereich entspricht dann der Hydrolyse des nicht komplexierten Metalls unter Bildung der Hydroxokomplexe $VO(OH)^+$ und $[VO(OH)]_2^{2+}$ (vergleiche Kapitel 5.3.). Die zweite Möglichkeit wird durch eine Analyse der Lichtabsorptions- und Elektronenspinresonanzspektren bestätigt. Innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen entspricht die Lichtabsorption einer Lösung mit $[VO^{2+}]$ = 10 mM und [HIDP] = 10 mM im Bereich von 900 bis 400 nm der Addition einer Kurve mit $[VO^{2+}]$ = 5 mM und $[VO(HIDP)_2^{2-}]$ = 5 mM (vergleiche Abbildung 28). Da nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz die Gesamtextinktion einer Lösung der Summe der Extinktion der einzelnen absorbierenden Spezies entspricht, deutet dieses Ergebnis auf eine Bildung des 1:2-Komplexes hin, während die Hälfte des zugesetzten Metalls nicht komplexiert wird. Im Falle der Bildung der 1:1-Komplexe ist eine Veränderung

der Lage der Absorptionsmaxima gegenüber nicht komplexiertem Metall und dem 1:2-Komplex zu erwarten, was jedoch nicht beobachtet wird.

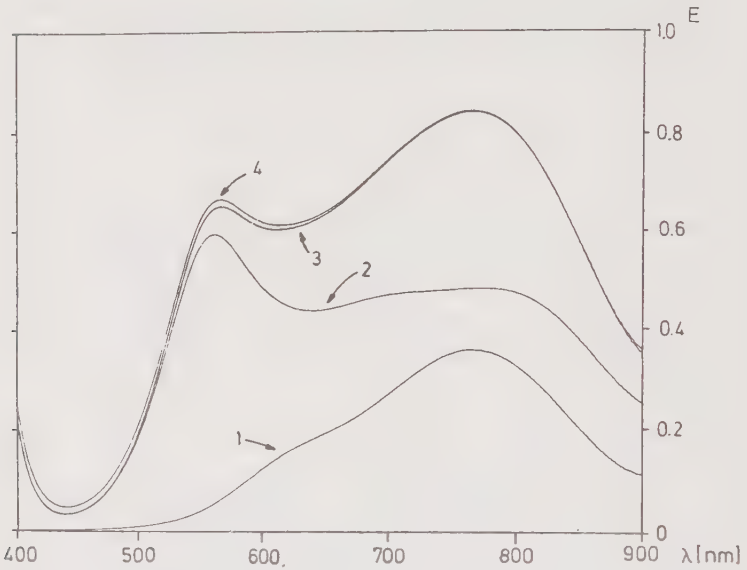


Abb. 28: Lichtabsorptionsspektrum von:
1) $[VO^{2+}]$ = 5 mM 2) $[VO(HIDP)_2^{2-}]$ = 5 mM
3) Addition von 1 und 2 4) $[VO^{2+}]$ = 10 mM,
[HIDP] = 10 mM in H_2O, Vergleich H_2O, d = 1 cm.

Das Elektronenspinresonanzspektrum einer Lösung von Vanadylperchlorat und HIDP 4 im Verhältnis 1:1 zeigt Abbildung 29. Deutlich ist das Vorhandensein von zwei paramagnetischen Komplexen zu erkennen. Die A_o- und G_o-Werte entsprechen für Komplex 1 mit $A_o = 86.1 \times 10^{-4}$ T und $G_o = 1.971$*,

* nicht korrigiert nach 2. Ordnung (vergleiche Kapitel 6.3.).

innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen denen für den Komplex $[VO(HIDP)_2]^{2-}$ (A_o = 85.5 x 10^{-4}T, g_o = 1.972*), während Komplex 2 mit A_o = 115.0 x 10^{-4} T und g_o = 1.970* den Werten des Vanadylpentaaquoions $VO(H_2O)_5^{2+}$ (A_o = 116.0 x 10^{-4} T, g_o = 1.970*) entspricht. Die Tieftemperaturglasspektren sind im Bereich der $\perp$ -Banden sehr komplex, so daß eine Auswertung nur für die Parallelbanden möglich ist. Auch die Werte von $A_{||}$ und $g_{||}$ bestätigen die obige Zuordnung.

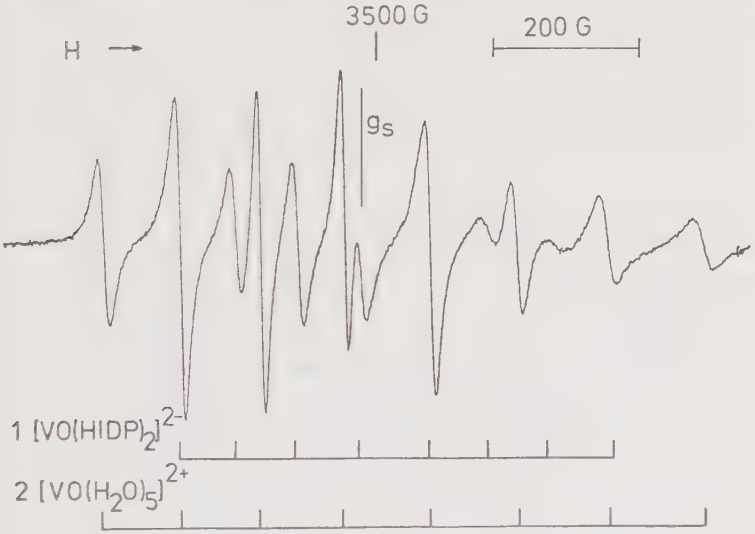


Abb. 29: Elektronenspinresonanz-Spektrum einer Lösung mit $[VO^{2+}]_t$ = $[HIDP]_t$ = 0.5 mM, X-Band in 5 %iger Natriumperchloratlösung. Modulationsfrequenz 25 kHz. Mikrowellenenergie 5 mW, Modulationsamplitude 2G, Verstärkung 2.5 x 10^4, T = 298 K, g_s = 2.0028 (Pitch).

* nicht korrigiert nach 2. Ordnung (vergleiche Kapitel 6.3.).

Aus den potentiometrischen Daten ist keine Bestimmung der Bruttokomplexbildungskonstanten β_2 des Vanadylions mit den N-hydroxylierten Liganden HIDE 6 und HIDP 4 möglich, da in dem beobachtbaren Bereich keine pH-Abhängigkeit der Komplexierung auftritt.
Bei sehr tiefen pH-Werten tritt wie bereits früher beobachtet[24,25] eine Protonierung der VOL_2^{2-}-Komplexe (L = HIDE 6 und HIDP 4) ein. Bei einem pH-Wert von 1 beträgt der Protonierungsgrad etwa 10 %. Der pks-Wert der Säuren $HVOL_2^-$ ergibt sich aus den durchgeführten Titrationen zu 0 ± 0.2 für L = HIDE 6 und HIDP 4. Die weitere Protonierung zu $H_2(VOL_2)$ wird in wäßriger Lösung nicht beobachtet. Aufgrund statistischer Überlegungen wird für pks_1 ein Wert von etwa -0.6 erwartet[129].

Die Bestimmung der Komplexbildungskonstanten erfolgt durch spektrophotometrische Messungen. Unterhalb von pH 1 nimmt die optische Dichte der Lösungen aufgrund des Komplexzerfalls ab. Die Bildung des 1:1-Komplexes wird jedoch nicht beobachtet. Abbildung 30 zeigt die Job-Kurven für VO^{2+}/ HIDE 6 bei 3 verschiedenen Wellenlängen in Gegenwart von 1 M Perchlorsäure. In allen Fällen liegt das Maximum bei $X_L = 0.67$ entsprechen der Bildung des 1:2-Komplexes VOL_2^{2-}. Die Abflachung der Kurven beruht auf dem eintretenden Komplexzerfall, der folgendermaßen zu formulieren ist:

$$VOL_2^{2-} + 6\ H^+ \longrightarrow VO^{2+} + 2\ H_3L^+ \qquad L = HIDE, HIDP.$$

Die Ergebnisse für verschiedene Säurekonzentrationen sind in Abbildung 31 (HIDE 6) und Abbildung 32 (HIDP 4) zusammengefaßt.

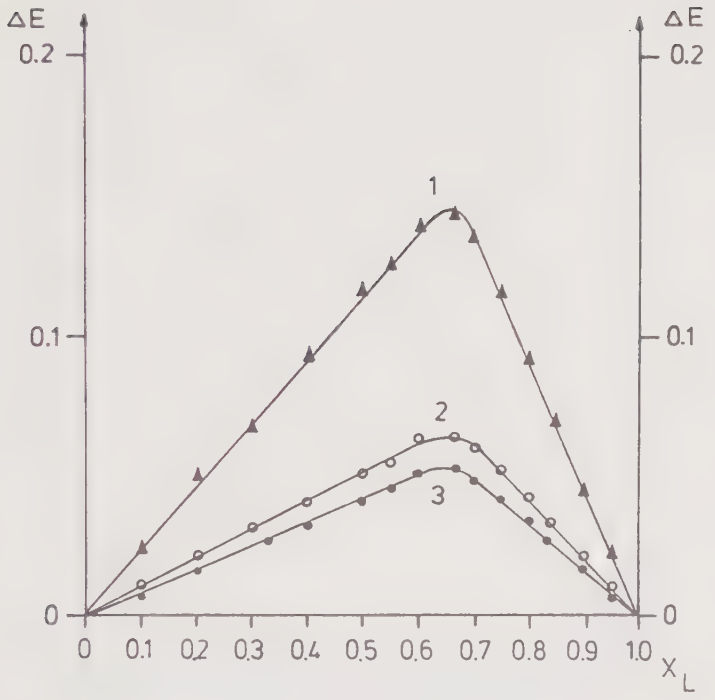


Abb. 30: Optische Dichte $\Delta E = E - \varepsilon(VO^{2+})[VO^{2+}]_t \cdot d$ für Lösungen mit $[VO^{2+}]_t + [HIDE]_t = 25$ mM und verschiedenem $X_L = [HIDE]_t/([VO^{2+}]_t + [HIDE]_t)$ in Gegenwart von 1 M Perchlorsäure, d = 1 cm, 1: λ = 560 nm, 2: λ = 660 nm, 3: λ = 860 nm.

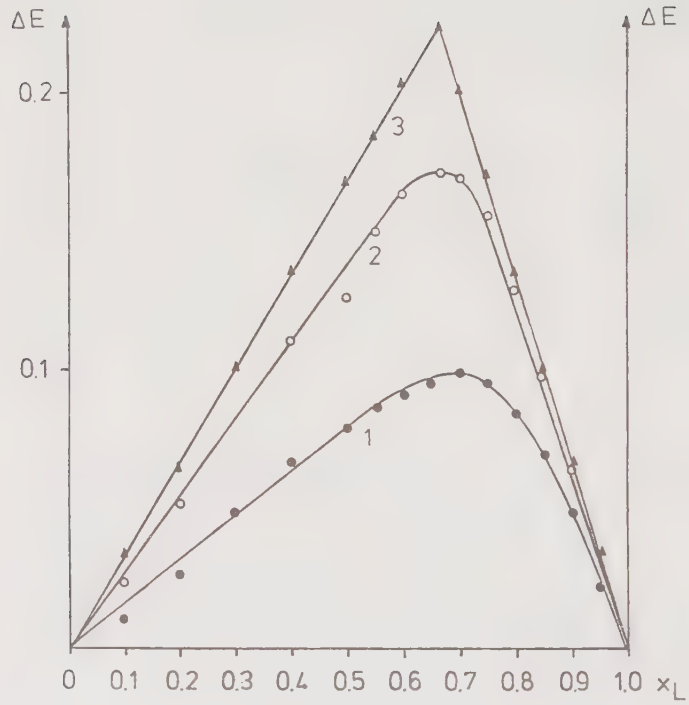


Abb. 31: Optische Dichte $\Delta E = E - \varepsilon(VO^{2+})[VO^{2+}]_t \cdot d$ für λ= 560 nm für Lösungen mit $[VO^{2+}]_t + [HIDE]_t$ = 25 mM mit verschiedenem $X_L = [HIDE]_t/([HIDE]_t + [VO^{2+}]_t)$ in Gegenwart von Perchlorsäure. 1: 1 M Perchlorsäure, 2: 0.5 M Perchlorsäure und 3: 0.1 M Perchlorsäure, d = 1 cm, I = 1 ($NaClO_4$).

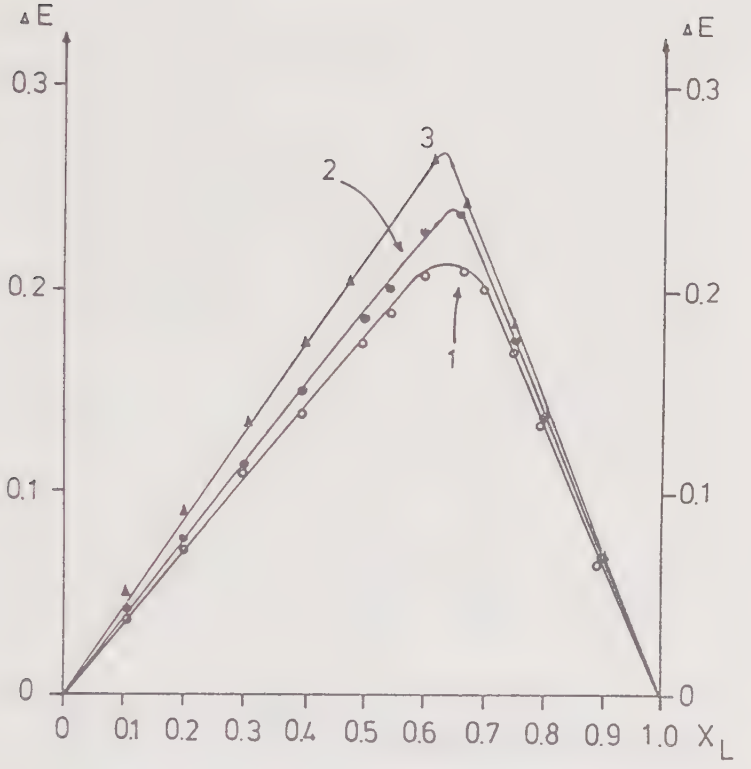


Abb. 32: Optische Dichte $\Delta E = E - \varepsilon(VO^{2+})[VO^{2+}]_t \cdot d$ für λ = 560 nm für Lösungen mit $[VO^{2+}]_t + [HIDP]_t$ = 25 mM, und verschiedenem $X_L = [HIDP]_t/([HIDP]_t + [VO^{2+}]_t)$ in Gegenwart von Perchlorsäure 1: 1 M Perchlorsäure, 2: 0.5 M Perchlorsäure und 3: 0.1 M Perchlorsäure, d = 1 cm, I = 1 ($NaClO_4$).

Eine quantitative Auswertung der Messungen erlaubt die Bestimmung der gesuchten Komplexbildungskonstanten (vergleiche Anhang IV). Schwierig ist die Berücksichtigung der Komplexprotonierung. Unter der Annahme, daß sich die Lichtabsorption durch Protonierung nicht ändert, ist eine Berücksichtigung mit Hilfe der abgeschätzten Dissoziationskonstanten für die Säuren H_2VOL_2 (L = HIDE 6 und HIDP 4) möglich (vergleiche Anhang IV). Dies führt nur zu einer kleinen Korrektur, welche innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen liegt. Die Werte, die bei verschiedenen Säurekonzentrationen ($[HClO_4]$ = 0.5 M und 1.0 M) bestimmt wurden, zeigen keine signifikante Abweichung. Die zunächst ohne Begründung eingeführte Annahme, daß eine Änderung der Lichtabsorptionsspektren bei Protonierung nicht eintritt, kann durch Vergleich der bei verschiedenen Wellenlängen erhaltenen Werte für die Bruttokomplexbildungskonstanten β_2 überprüft werden. Eine Veränderung der Lichtabsorption würde zu einer Wellenlängenabhängigkeit dieser Konstanten führen. Aus Tabelle 12 ist jedoch ersichtlich, daß ein solcher Effekt nicht auftritt.

Der tatsächliche Fehler der Bruttokomplexbildungskonstanten ist jedoch größer als eine einfache Betrachtung der Standardabweichung der Mittelwerte vermuten läßt. Neben den experimentellen Fehlern in Konzentration, Temperatur und Messung der optischen Dichte gehen in die Berechnung die stark fehlerbehafteten Protonierungskonstanten der Liganden und des Metallkomplexes ein. Die Protonierungskonstante der H_2ML_2-Komplexe kann sogar nur abgeschätzt werden. Eine Betrachtung mit Hilfe des Fehlerfortpflanzungsgesetzes liefert eine Unsicherheit von etwa einer logarithmischen Einheit. Unter Vernachlässigung der Korrekturterme für die Komplexprotonierung, ergibt sich für die Bruttokomplexbildungskonstanten β_2 des Vanadyl(IV)kations mit den Komplexliganden HIDE 6 und HIDP 4:

$\log \beta_2$ = 21.9 ± 1.0 (HIDE 6) und

$\log \beta_2$ = 23.0 ± 1.0 (HIDP 4).

Tab. 12: Logarithmus der Bruttokomplexbildungskonstanten $\beta_2 = [ML_2]/[M][L]^2$ für die Komplexe von VO^{2+} mit HIDE 6 und HIDP 4 aus Messungen der optischen Dichte bei verschiedenen Wellenlängen λ und verschiedenen Säurestärken $[H^+]$. I = 1 M ($NaClO_4$), T = 25°C.

a) ohne Berücksichtigung der Komplexprotonierung

	HIDE	560	660	860	λ [nm]
$[H^+]$ = 0.5 mol/l		21.8	21.8	21.7	
$[H^+]$ = 1.0 mol/l		22.1	22.1	22.0	
$\log \overline{\beta}_2$ =		21.9 ± 0.2			
	HIDP	560	660	860	λ [nm]
$[H^+]$ = 0.5 mol/l		23.4	22.9	22.6	
$[H^+]$ = 1.0 mol/l		23.3	23.1	22.9	
$\log \overline{\beta}_2$ =		23.0 ± 0.3			

b) mit Berücksichtigung der Komplexprotonierung

	HIDE	560	660	860	λ [nm]
$[H^+]$ = 0.5 mol/l		21.4	21.4	21.3	
$[H^+]$ = 1.0 mol/l		21.3	21.3	21.2	
$\log \overline{\beta}_2$ =		21.3 ± 0.1			
	HIDP	560	660	860	λ [nm]
$[H^+]$ = 0.5 mol/l		23.0	22.5	22.6	
$[H^+]$ = 1.0 mol/l		22.5	22.3	22.1	
$\log \overline{\beta}_2$ =		22.5 ± 0.3			

Der Ligandenaustausch der Komplexe VOL_2^{2-} mit (L = HIDE 6 und HIDP 4) mit Ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure (EDTA) kann spektrophotometrisch verfolgt werden. EDTA bildet sehr stabile Komplexe mit dem Vanadylion[128-132]. In wäßriger Lösung werden die Komplexe $H_2VO(EDTA)$, $HVO(EDTA)^-$, $VO(EDTA)^{2-}$ und $VO(OH)(EDTA)^{3-}$ gebildet. Protonierungskonstanten und Lichtabsorptionsspektren der verschiedenen Komplexe wurden bestimmt[130,132]. Eine Erhöhung des pH-Wertes bedingt aufgrund der auftretenden Ligandprotonierung eine Verschiebung des Austauschgleichgewichtes auf die Seite des Vanadyl-EDTA-Komplexes. Oberhalb von pH 7 erfolgt jedoch eine Zersetzung der Komplexe, wahrscheinlich in Folge einer Oxidation des Vanadylions. Dies macht die spektrophotometrische Verfolgung des sich sehr langsam einstellenden Austauschgleichgewichtes unmöglich. Für die Untersuchungen wurde eine mit Phosphatpuffer auf pH 7 gepufferte Lösung verwendet. Bei diesem pH-Wert treten hauptsächlich folgende Ionen auf: VOL_2^{2-}, L^{2-} (L = HIDE, HIDP), $VO[EDTA]^{2-}$ und $HEDTA^{3-}$ Der Austausch ist daher folgendermaßen zu formulieren:

$$VOL_2^{2-} + HEDTA^{3-} \rightleftharpoons VO[EDTA]^{2-} + 2\,L^{2-} + H^+$$

$$L = HIDE, HIDP \qquad K_A = \frac{[H][VO(EDTA)][L]^2}{[VOL_2][HEDTA]}$$

Das Ergebnis für HIDP 4 zeigt Abbildung 33. Ausgehend von einer Lösung des $VO(EDTA)^{2-}$-Komplexes wird durch Zugabe von HIDP 4 nach 33 Tagen ein Spektrum erhalten, das innerhalb der experimentellen Fehler vollkommen mit dem Spektrum des Komplexes $VO(HIDP)_2^{2-}$ übereinstimmt. Setzt man umgekehrt zu einer Lösung des Komplexes $VO(HIDP)_2^{2-}$ EDTA zu, so wird in der selben Zeit keine Veränderung des Spektrums beobachtet. Das Austauschgleichgewicht liegt bei einem pH-Wert von 7 in einer Lösung mit $[VO^{2+}]_t$ = 5 mM zu mindestens

95 % auf der Seite des Komplexes $[VO(HIDP)_2]^{2-}$.
Hieraus ergibt sich für die Bruttokomplexbildungskonstante β_2 [= $[VOL_2]/[VO][L]^2$: L = HIDP 4] : $\beta_2 \geq 10^{19.3}$ (vergleiche Anhang V). Auch für HIDE 6 liegt das Austauschgleichgewicht zu mindestens 95 % auf der Seite des $[VO(HIDE)_2]^{2-}$-Komplexes. Die Ligandenaustauschexperimente mit Ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure sind somit eine Bestätigung für die ungewöhnlich hohen Bruttokomplexbildungskonstanten β_2, die aus dem Komplexzerfall in stark saurer Lösung bestimmt wurden.

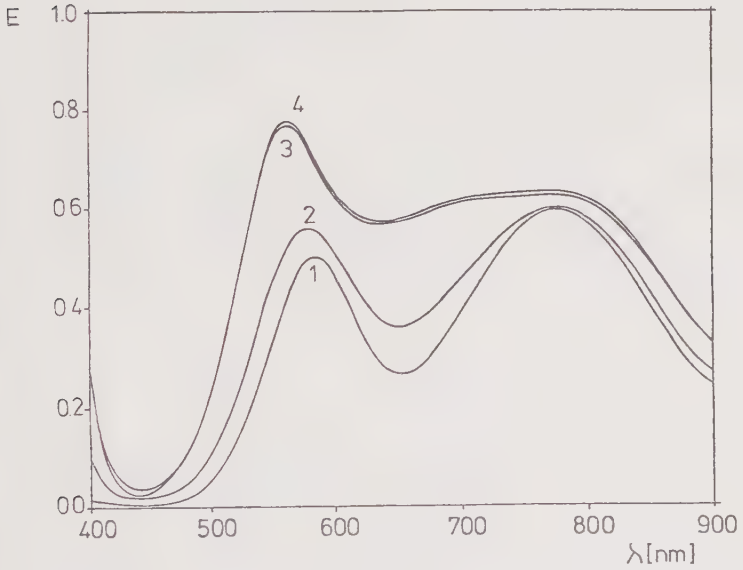


Abb. 33: Ligandaustausch zwischen $[VO(EDTA)]^{2-}$ und HIDP 4 in 0.2 M Phosphatpuffer bei pH 7
1 5 mM VO^{2+}, 10 mM EDTA; 2 5 mM VO^{2+}, 10 mM EDTA und 15 mM HIDP 4 nach 2 Stunden; 3 wie 2 nach 33 Tagen; 4 5 mM VO^{2+}, 15 mM HIDP 4
Vergleich: 0.2 M Phosphatpuffer, pH 7.0, d = 5 cm.

Kalorimetrische Messungen sind aufgrund der ungewöhnlichen Stabilität der VOL_2^{2-}-Komplexe (L = HIDE 6, HIDP 4) von besonderem Interesse. Zum Vergleich wurde zusätzlich die Komplexbildung mit Cu^{2+}-Ionen und mit Ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure untersucht. Die bei der Vermischung von Lösungen der neutralisierten Liganden mit Lösungen von Cu^{2+} und VO^{2+} freiwerdende Wärme wurde in einem Reaktionskalorimeter gemessen. Im Fall des Vanadiums ist ein kleiner Überschuß von Perchlorsäure notwendig, um eine Hydrolyse des Metalls zu verhindern. Die freigesetzte Wärmemenge, korrigiert um die Verdünnungswärme und die eventuell auftretende Neutralisationswärme, ermöglicht die Berechnung der Reaktionsenthalpie für die Komplexbildungsreaktion. Aus den Komplexbildungskonstanten läßt sich die Gibb'sche Freie-Energie und hieraus mit Hilfe der Reaktionsenthalpie die Reaktionsentropie berechnen. Für die VOL_2^{2-}-Komplexe (L = HIDE 6, HIDP 4) sind diese Werte aufgrund der Ungenauigkeit der verwendeten Komplexbildungskonstanten stark fehlerbehaftet. Für die $Cu(HIDP)_2^{2-}$-Komplexe erlaubt die auftretende Hydrolyse keine exakte Bestimmung der Enthalpie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefaßt.

Tab. 13: Thermodynamische Daten der Reaktion: $M^{2+} + nL^{u-} \longrightarrow ML_n^{(nu-2)-}$ T = 25°C, I = 0.1 (KNO_3).

Komplex	n	Cu^{2+} ΔG_n [kJ/mol]	ΔH_n [kJ/mol]	ΔS_n [J/(mol·K)]	VO^{2+} ΔG_n [kJ/mol]	ΔH_n [kJ/mol]	ΔS_n [J/(mol·K)]
$M(EDTA)^{2-}$	1	-106.7(5)	-34.0(5)	244(3)	-106.7(5)	-10.5(5)	326(3)
$M(HIDA)_2^{2-}$	2	- 71.3(10)	-21.5(5)	168(5)	-124.7(15)[a]	-56.5(5)	229(7)[a]
$M(HIDP)_2^{2-}$	2	-	-	-	-133.2(25)[a]	-60.2(5)	245(10)[a]

a) aus den Näherungswerten für I = 1 ($NaClO_4$)

In Klammern die dreifache Standardabweichung der letzten Ziffer(n).

5.5. Diskussion der Ergebnisse

Der Ersatz eines Wasserstoffatoms in einem Amin NHR_1R_2 durch eine Hydroxylgruppe führt zu einer starken Abnahme der Basizität des Stickstoffatoms. Dies wird deutlich beim Vergleich der Protonierungskonstanten $K_{1,H}$ von Ammoniak ($10^{9.3}$) und Hydroxylamine ($10^{6.2}$). Iminodiessigsäure (IDE 7) und N-Hydroxyiminodiessigsäure (HIDE 6) sowie die methylsubstituierten Derivate 2,2-Iminodipropionsäure (IDP 2) und N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure (HIDP 4) zeigen das gleiche Verhalten (vergleiche Tabelle 9). Normalerweise wird eine Korrelation zwischen den Protonierungskonstanten K_{nH} eines Liganden und der Komplexbildungskonstanten K_n mit einem bestimmten Metallatom beobachtet[113]. In Abbildung 34 und 35 wird dies für die K_1-Werte und die Bruttokomplexbildungskonstanten β_2 der untersuchten Liganden dargestellt. Zusammengehörige Punkte des gleichen Liganden für verschiedene Metallionen werden durch gerade Linien verbunden. Zusätzlich werden die Werte für N-Phenyliminodiessigsäure (PIDE $K_{1H} = 10^{4.96}$) aufgenommen, deren Protonierungskonstante K_{1H} etwa denen der substituierten Hydroxylamine HIDE 6 und HIDP 4 entspricht.

Aus Abbildung 34 ist ersichtlich, daß die entsprechenden 1:1-Metallkomplexe der Aminliganden IDE 7 und IDP 2 stabiler sind als die der schwächer basischen Hydroxylamine HIDE 6 und HIDP 4. Die Werte für HIDE 6 und HIDP 4 sind jedoch wesentlich größer als für N-Phenyliminodiessigsäure, einen Aminliganden vergleichbarer Basizität. Die Donoreigenschaften der N-substituierten Hydroxylamine sind größer als aufgrund ihrer Basizität zu erwarten wäre. Dieses Verhalten zeigt sich bei fast allen untersuchten Metallkationen von Co^{2+} bis Ca^{2+} für die log K_1-Werte und für Co^{2+} bis Cd^{2+} für die log β_2-Werte. Nur die log K_1-Werte für die Komplexe CuHIDP und CuIDP sowie die log β_2-

Werte für den Komplex $Cd(IDP)_2^{2-}$ zeigen eine stärkere Abweichung. Diese Abweichung ist jedoch nie größer als zwei logarithmische Einheiten. Die Ursache ist unbekannt.

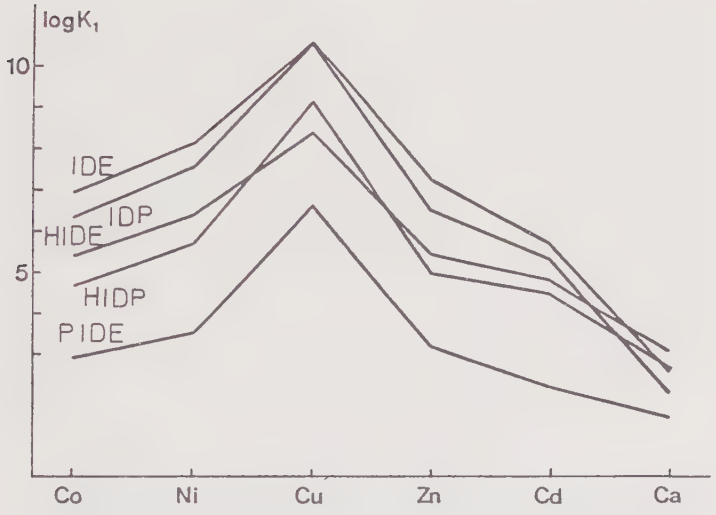


Abb. 34: Logarithmus der Komplexbildungskonstanten K_1 (= [ML]/[M][L]) zweiwertiger Metallkationen mit unterschiedlich substituierten Iminodiessigsäurederivaten.
IDE = Iminodiessigsäure, IDP = 2,2'-Iminodipropionsäure, HIDE = N-Hydroxyiminodiessigsäure, HIDP = N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure, PIDE = N-Phenyliminodiessigsäure.

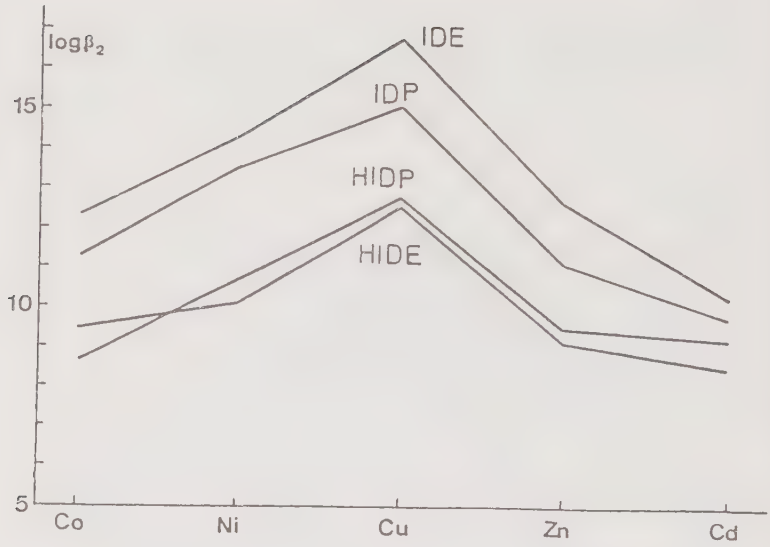


Abb. 35: Logarithmus der Bruttokomplexbildungskonstanten β_2 (= $[ML_2]/[M][L]^2$) zweiwertiger Metallkationen mit unterschiedlich substituierten Iminodiessigsäurederivaten. Abkürzungen siehe Abbildung 34.

Die Bildungskonstanten der VO^{2+}-HIDP- und VO^{2+}-HIDE-Komplexe können nicht direkt mit denen der VO^{2+}-IDP und VO^{2+}-IDE-Komplexe verglichen werden, da im ersten Fall nur die Bruttokomplexbildungskonstanten β_2 der ML_2^{2-}-Komplexe, im zweiten nur die Komplexbildungskonstanten K_1 der 1:1-Komplexe ML bekannt sind. Ein Vergleich ist jedoch möglich unter Benutzung von Cu^{2+} als Referenz. Für die Kupferkomplexe sind sowohl die K_1 als auch die β_2-Werte bekannt. Für IDE 7 und IDP 2 ist K_1 im Fall des Vanadylkations

immer kleiner als der entsprechende Wert für das Kupfer(II)-ion (IDP: log K_1 (Cu^{2+}) = 10.6 und log K_1(VO^{2+}) = 9.4). Für die Hydroxylaminderivate HIDE 6 und HIDP 4 ist jedoch β_2 für das Vanadylkation um mehr als zehn logarithmische Einheiten größer als der entsprechende Wert für Cu^{2+} (HIDP: log β_2(Cu^{2+}) = 12.65 und log β_2(VO^{2+}) = 23.4). HIDE 6 und HIDP 4 zeigen eine außerordentliche Selektivität gegenüber dem Vanadylkation. Möglicherweise beruht hierauf die Anreicherung des Vanadiums im Fliegenpilz Amanita muscaria. Da die Aminodicarbonsäuren IDE 6 und IDP 2 keine Selektivität gegenüber dem Vanadylkation zeigen, ist diese Eigenschaft offensichtlich an das Vorhandensein der N-Hydroxygruppe gebunden. Eine zusätzliche Beteiligung dieser Gruppe an der Komplexbildung ist daher mit Sicherheit anzunehmen. Die thermodynamischen Daten der Komplexbildungsreaktion bestätigen ebenfalls die zusätzliche Beteiligung der N-Hydroxygruppe bei der Komplexierung des Vanadylkations (vergleiche Tabelle 13). Betrachtet man die Bildung der Komplexe $M(EDTA)^{2-}$, $M(HIDA)_2^{2-}$ und $M(HIDP)_2^{2-}$, so zeigt sich ein unterschiedliches Verhalten für die Enthalpie ΔH und die Entropie ΔS. Im Fall der Kupferkomplexe entspricht dies dem Verhalten, das normalerweise bei der Bildung strukturell ähnlicher Komplexe beobachtet wird[133]. Die geringere Basizität von HIDE im Vergleich zu EDTA führt zu einer Abnahme der freiwerdenden Reaktionswärme von -34 kJ/mol ($CuEDTA^{2-}$) auf -21 kJ/mol ($Cu(IDP)_2^{2-}$). Die Entropie hingegen ändert sich von 244 auf 168 J/mol·K aufgrund der größeren Anzahl der an der Reaktion beteiligten Teilchen. Für Vanadylkomplexe mit ähnlicher Struktur werden entsprechende Änderungen erwartet. Dies wird jedoch nur näherungsweise bei der Entropie beobachtet (ΔS = 326 ($VOEDTA^{2-}$) und 229 ($VO(HIDE)_2^{2-}$) J/mol·K). Die Enthalpie ΔH bei der Komplexbildung erniedrigt sich von -10.5 kJ/mol ($VOEDTA^{2-}$) auf -56.5 kJ/mol ($VO(HIDA)_2^{2-}$). Dies ist ein eindeutiger Beweis für eine starke Zunahme der Metall-

Ligand-Bindungsstärke und nur durch eine zusätzliche Beteiligung der N-Hydroxygruppe an der Komplexbildung möglich. Die Werte für HIDP 4 entsprechen bei allen untersuchten Metallionen in etwa denen von HIDE 6.

6. STRUKTURUNTERSUCHUNGEN AN KOMPLEXEN DES VANADYLKATIONS MIT N-HYDROXYIMINODIESSIGSÄURE UND N-HYDROXYIMINODIPROPIONSÄURE

Die hohe Komplexstabilität, die bevorzugte Bildung der 1:2 ML_2-Komplexe zwischen dem Vanadylkation VO^{2+} und den N-hydroxylierten Liganden HIDP 4 und HIDE 6, sowie die ΔH- und ΔS-Werte der Komplexbildungsreaktion, deuten auf eine zusätzliche Beteiligung der N-Hydroxygruppe bei der Komplexbildung hin. Dies wird deutlich durch einen Vergleich mit den Komplexen der strukturanalogen Aminliganden und wurde in der ursprünglich vorgeschlagenen Ligandanordnung 1[11,12] nicht berücksichtigt. Strukturuntersuchungen an diesen Komplexen werden durch zwei Faktoren erschwert:
1. NMR-Messungen sind nicht möglich, 2. es können keine geeigneten Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

Das ungepaarte d^1-Elektron in V(IV)-Komplexen besitzt relativ lange Elektronenspin-Gitter-Relaxationszeiten, die größer als 10^{-9} Sekunden sind. Durch die Pseudo- und Fermikontaktwechselwirkung resultieren hieraus kurze Kernspin-Gitter-Relaxationszeiten. Nach der Heisenberg'schen Unschärferelation führt dies zu einer Verbreiterung der Energieniveaus und macht somit die Beobachtung von Kernspinübergängen unmöglich[134,135]. Bei großen organischen Liganden ist für Atome, die sich sehr weit vom paramagnetischen Zentrum entfernt befinden, die Kopplung von Kern- und Elektronenspin klein. So wurde zum Beispiel über NMR-Untersuchungen von Vanadylkomplexen des Glutathions[136] und des Bleomycins[137] berichtet. NMR-Spektren der Komplexe $H_2[VOL_2]$ mit L = HIDE 6 und HIDP 4 zeigten jedoch keinerlei Signale.

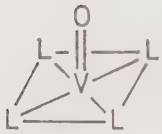
Die Komplexe $H_2[VOL_2]$ mit L = HIDE 6 und HIDP 4 sind sehr leicht löslich in Wasser, wenig löslich in Methanol und Ethanol, unlöslich in allen weniger polaren organischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Aceton, Dioxan, Isopropanol, Tetrahydrofuran. In Acetonitril erfolgt Zersetzung, was an einer Änderung der Farbe erkennbar ist. Durch Konzentrieren wässriger Lösungen der Komplexe H_2VOL_2 werden nur amorphe, glasartige Fraktionen erhalten, die bei Röntgenpulveraufnahmen keine Beugungsreflexe zeigen. Eine langsame Erhöhung der Konzentration von Ameisen- oder Essigsäure in wässrigen Lösungen der Komplexe führt zur Ausfällung blauer Fraktionen, die jedoch ebenfalls für die Röntgenstrukturanalyse ungeeignet sind. Infrarotspektren und die Elementaranalysen deuten auf eine teilweise Zersetzung hin. Die Komplexe $H_2[VOL_2]$ besitzen zwei azide Protonen. Durch Reaktion der Säuren mit stöchiometrischen Mengen von Metallhydroxiden oder -carbonaten lassen sich zahlreiche Salze darstellen. Zunächst wurden die Salze einwertiger Kationen $X_2[VOL_2]$ mit X = Li^+, Na^+, K^+, Cs^+, $N(CH_3)_4^+$ und $N(C_4H_9)_4^+$ untersucht. Durch Konzentrieren wässriger Lösungen oder durch Diffusion von mittelpolaren organischen Lösungsmitteln in wässrige Lösungen der Salze konnten jedoch keine für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden. Das Salz $K_2[VO(HIDP)_2]$ war mikrokristallin. Die Reflexe einer Pulveraufnahme waren allerdings nicht indizierbar. Nach F. Basolo[138] gelingt die Kristallisation eines Salzes am besten, wenn Anion und Kation vergleichbare Größe und entgegengesetzte Ladung besitzen. Am besten geeignet sollten daher große zweifach positiv geladene Komplexkationen sein. Hierzu wurden stöchiometrische Mengen von Perchloraten $X(ClO_4)_2$ oder Chloriden XCl_2 der Komplexkationen X = $Co(NH_3)_5NO_2^{2+}$, $Co(NH_3)_5Cl_2^{2+}$, $Pt(NH_3)_4^{2+}$,

$Ni(bipy)_3^{2+}$ [139] und die Salze der Komplexe $Me_2[VOL_2]$ mit L = HIDE 6 oder HIDP 4 und Me = Na^+ oder K^+ in Wasser gelöst. Durch langsames Konzentrieren dieser Lösungen wurden nur Kristalle der Ausgangsverbindungen XCl_2 oder $XClO_4$ erhalten.

Eine direkte Strukturbestimmung war somit nicht möglich. Kapitel 6.1. gibt einen Überblick über die Strukturen von Vanadium- und Hydroxylaminkomplexen. Es folgen zwei Strukturvorschläge für die Komplexe H_2VOL_2 (L = HIDE 6, HIDP 4). In den Kapiteln 6.2. bis 6.4. erfolgt eine Diskussion der Infrarot-, Elektronenspinresonanz- und Elektronenkerndoppelresonanzspektren. Eine Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse erfolgt in Kapitel 6.5.

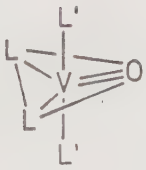
6.1. Struktur von Vanadium(IV)- und Hydroxylaminkomplexen

Wie bereits in Kapitel 5.3. erwähnt, wird die Chemie des Vanadiums in der Oxidationsstufe +IV bestimmt durch das Auftreten des Vanadylkations VO^{2+}. Komplexe des Vanadylkations besitzen meist eine quadratisch pyramidale 12 oder quadratisch bipyramidale Struktur 13, wobei das Vanadium 0.35-0.55 Å über der Ebene der äquatorialen Liganden liegt. Die V=O-Bindung hat eine Länge von 1.57-1.65 Å, während die äquatorialen Bindungen im Bereich von 1.9 bis 2.05 Å liegen. Der axiale Ligand in trans-Position zur V=O-Bindung (L' in 13) ist nur schwach gebunden, der Abstand zum Zentralatom beträgt etwa 2.16-2.28 Å [140]. Die Röntgenstrukturanalyse des 4-Phenylpyridin-Adduktes des Vanadylacetylacetonates zeigt jedoch, daß die Base in cis-Position zum Vanadylsauerstoff eintritt und nicht wie üblicherweise angenommen trans [141].



12

13



14

Nur in wenigen Fällen tritt eine trigonal bipyramidale Anordnung der Liganden wie in 14 auf[142]. In diesen Fällen wird die Geometrie durch die sterischen Ansprüche des Liganden bestimmt.

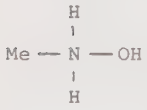
In Lösungsmitteln, die selbst die Fähigkeit zur Komplexbildung besitzen, wie etwa Wasser, ist der axiale Ligand in den Komplexen 13 häufig ein rasch austauschendes Lösungsmittelmolekül[143]. Lichtabsorption- und Elektronenspinresonanz-Spektren sind daher stark lösungsmittelabhängig[144,145]. Daneben spielt auch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu dem Vanadylsauerstoff eine Rolle[146-148]. Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu Vanadylsauerstoffatomen wurde kürzlich durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen[149]. Das Oxovanadium(IV)etioporphyrin bildet ein 2:1-Addukt mit Hydrochinon, wobei die Verknüpfung über Wasserstoffbrücken der Hydrochinonwasserstoffe zu Sauerstoffatomen der Vanadylgruppe erfolgt.

Mit Ausnahme der Tetrahalogenide VX_4 mit X = F, Cl oder Br, der Additionsprodukte VCl_4L_2 und der Hydrolyseprodukte VCl_3L, VCl_2L_2 sowie VL_4[140] sind nur wenige Verbindungen von Vanadium in der Oxidationsstufe +IV bekannt, die nicht das Vanadylkation enthalten. Oxovanadium(IV)-Komplexe des Typs VOL_4, wobei L_4 einen vierzähnigen oder zwei zweizähnigen Chelatliganden entspricht, reagieren mit Thionylchlorid oder -bromid in Benzol zu den sechsfach koordi-

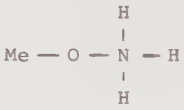
nierten Komplexen VX_2L_4 (X = Cl, Br) unter Verlust des Oxosauerstoffs[120,150]. Die Komplexe besitzen eine oktaedrische Struktur, wobei die Halogenatome in cis- oder trans-Position stehen. In einigen Fällen ist die Koordination wahrscheinlich trigonal prismatisch. Die Deoxygenierung von Vanadylporphyrinen unter Bildung von Dihalogenvanadium(IV)-porphyrinen wurde ebenfalls beobachtet[151,152]. Die Halogenatome nehmen die trans-Position ein, während das Vanadiumatom in der Ebene des Porphyrinringes liegt. Bemerkenswert ist die Fähigkeit von Brenzkatechin und einigen substituierten Brenzkatechinen zur Ausbildung von 3:1-Komplexen mit Vanadium(IV) unter Abspaltung des Vanadylsauerstoffatoms[121,153]. Die Komplexe besitzen eine nahezu oktaedrische Struktur. Auch der Komplex Vanadium(IV)bis(3.5ditertbutylbrenzcatechin)N,N'-phenantrolin mit oktaedrischer Struktur wurde kürzlich beschrieben[154]. Bekannt sind auch Komplexe des Vanadiums(IV) mit 1,2-Disulfiden, die eine trigonal prismatische Struktur besitzen[117,155]. Möglicherweise findet in diesen Komplexen eine weitgehende Delokalisation der Elektronen des Zentralatoms auf die Liganden statt, und die Oxidationsstufe des Vanadiums kann nicht eindeutig bestimmt werden[156]. Bemerkenswert sind auch die Komplexe VL_4 der Dithiobenzoesäure und der Dithiophenylessigsäure, in denen die Dithiocarboxylatgruppe als zweizähniger Ligand wirkt und für das V^{4+}-Kation die ungewöhnliche Koordinationszahl 8 resultiert[157]. Weiter erwähnenswert ist der Komplex Bis(2.4-Pentandion-N-benzoylhydrazon)vanadium(IV) mit trigonal prismatischer Koordination des Zentralatoms[119] sowie ein Hexaminkäfigkomplex des V^{4+}-Kations mit einer verzerrt trigonal prismatischen Struktur[158]. Bei all diesen Komplexen handelt es sich um Verbindungen, in denen ein V^{4+}-Kation auftritt. Es ist daher offensichtlich, daß bei der Bildung von V(IV)-Komplexen auch eine Abspaltung des Sauerstoffs der Vanadylgruppe VO^{2+} möglich ist. Einige bisher allgemein akzeptierte Vorstellungen über die Struktur von Vanadium(IV)komplexen be-

dürfen aufgrund dieser Tatsachen möglicherweise einer Revision.

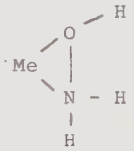
Die Chemie von Hydroxylaminkomplexen ist ziemlich kompliziert, hervorgerufen durch die verschiedenen Koordinationsmöglichkeiten des Hydroxylamins in Metallkomplexen. Einen Überblick geben Wieghardt[128] sowie Karitonov und Sarukhanov[159]. Nur die Koordinationsmöglichkeiten, die auch für am Stickstoffatom dialkylierte Hydroxylamine, daher auch für die Liganden HIDE 6 und HIDP 4 möglich sind, werden im folgenden weiter betrachtet. Das neutrale Hydroxylamin NH_2OH und das tautomere Aminoxid H_3NO reagieren als einzähnige Chelatliganden. Die Bindung zum Metallatom erfolgt über das Stickstoff- beziehungsweise Sauerstoffatom wie in 15 oder 16. Die dritte Möglichkeit ist eine seitliche Koordination über das Stickstoff- und Sauerstoffatom wie in 17. Diese Form konnte jedoch bisher nicht durch Röntgenstrukturanalyse oder Neutronenstreuung nachgewiesen werden.



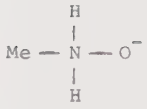
15



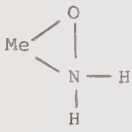
16



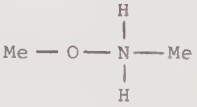
17



18



19



20

Koordinativ gesättigte Komplexe des Typs 15 deprotonieren in alkalischer Lösung. Die Säuredissoziationskonstanten betragen etwa 10^{-7} bis $10^{-10.5}$. Die Strukturen 18 und 19 stellen verwandte deprotonierte Formen dar. Diese "side-on"-Koordination des Hydroxylamido(-1)anions wurde erstmals 1977 durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen[160,161]. In den meisten seither durch Röntgenstrukturanalyse charakterisierten Hydroxylaminkomplexen tritt ebenfalls eine "side-on"-Koordination des Hydroxylamins vom Strukturtyp 19 auf. Diese Anordnung scheint thermodynamisch am stabilsten zu sein und wurde sowohl bei Metallen in hohen Oxidationsstufen [zum Beispiel Ti(IV), V(V), Mo(VI) und U(VI)] sowie auch in niederen Oxidationsstufen [V(I), Mo(II) oder Mn(I)] beobachtet[128]. Komplexe mit einem, zwei und vier O,N-gebundenen Liganden R_2NO^- wurden isoliert. Ein Beispiel ist der achtfach koordinierte Komplex $Ti(Et_2NO)_4$[162]. Häufig treten in Komplexen des Typs 19 infolge der geringen Größe der N-O-Einheit hohe Koordinationszahlen auf. So ist die Koordinationszahl 7 in der Anordnung einer pentagonalen Bipyramide häufig. Die Komplexe zeigen eine große Ähnlichkeit mit Peroxokomplexen[163]. Obwohl strukturell charakterisierte Komplexe mit Hydroxylamido(-1)liganden vom Typ 20 nicht bekannt sind, tritt diese Anordnung möglicherweise in Polymeren auf. Die weitere Deprotonierung von N,N-dialkylierten Hydroxylaminen ist nicht möglich. Andere strukturelle Anordnungen sind daher für die Komplexliganden HIDE 6 und HIDP 4 nicht möglich.

Nur wenige Kristallstrukturbestimmungen von Vanadiumkomplexen mit Hydroxylamin oder substituierten Hydroxylaminen als Komplexliganden wurden durchgeführt[161,164,165]. In keinem dieser Komplexe besitzt Vanadium die Oxidationsstufen +IV. In allen tritt eine "side-on"-Koordination des Hydroxylamins unter Deprotonierung der Hydroxylgruppe auf (Strukturtyp 19). In den Komplexen $O[VO(ONEt_2)_2]_2$[164] und

$VO(Dipic)(NH_2O)(H_2O)$ (Dipic = Pyridin-2,6-dicarbonsäuredianion)[165] besitzt Vanadium die Oxidationsstufe +V und die Koordinationszahl 6 beziehungsweise 7. In dem Komplex $Cs[V(dipic)(H_2NO)(NO)(H_2O)] \times 2\ H_2O$[161] besitzt Vanadium die Oxidationsstufe +III und die Koordinationszahl 7. In Übereinstimmung mit anderen Metallkomplexen mit "side-on"-koordiniertem Hydroxylamin treten auch in den Vanadiumkomplexen hohe Koordinationszahlen auf. Strukturen mit "side-on"-koordinierten Hydroxylamido-1-Liganden wurden inzwischen von K. Wieghardt und Mitarbeitern für weitere Vanadium-hydroxylaminkomplexe vorgeschlagen[166-168]. Die komplexchemischen und thermodynamischen Untersuchungen zeigen, daß in Amavadin und dem strukturell ähnlichen Komplex $H_2VO(HIDE)_2$ eine Beteiligung der N-Hydroxygruppe der Liganden bei der Komplexbildung stattfindet (vergleiche Kapitel 5.4.). Zwei Möglichkeiten sind hierfür unter Berücksichtigung der zuvor diskutierten Strukturtypen denkbar:

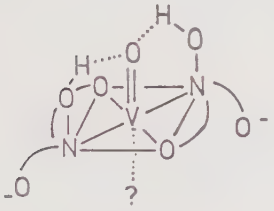
a) Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den N-Hydroxygruppen der Komplexliganden und dem Vanadylsauerstoff wie in 21. Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken bewirkt eine zusätzliche Stabilisierung der Komplexe und ist somit eine mögliche Erklärung für die hohe Stabilität der Hydroxylaminkomplexe VOL_2^{2-} (L = HIDE 6, HIDP 4) im Vergleich zu den Komplexen der entsprechenden Aminliganden IDE 7 und IDP 2. Die beiden Stickstoffatome der Liganden HIDE 6 oder HIDP 4 besetzen eine Position in der äquatorialen Ebene des Komplexes und stehen trans-(Struktur 21a) oder cis-(Struktur 21b) zueinander. Die sechste Koordinationsstelle des Komplexes wird möglicherweise durch eine Carboxylgruppe der Liganden oder durch ein Wassermolekül besetzt.

b) Deprotonierung der N-Hydroxygruppe und "side-on"-Koordination des Hydroxylamins. Eine "side-on"-Koordination des Hydroxylamins unter Deprotonierung ist aufgrund der

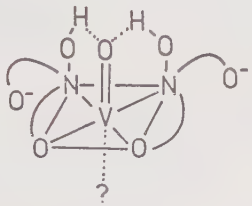
Stöchiometrie der Komplexbildungsreaktion nur unter gleichzeitiger Abspaltung des Vanadylsauerstoffs möglich:

$$VO^{2+} + 2\ H_2L \longrightarrow VL_2^{2-} + 4\ H^+ + H_2O \qquad L = \text{HIDE } \underline{6}, \text{ HIDP } \underline{4}.$$

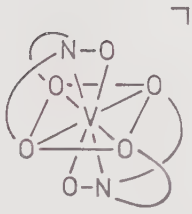
Es resultiert ein achtfach koordinierter Komplex des V^{4+}-Kations, in dem die beiden Hydroxylamido(-I)-Liganden trans-(Struktur 22a) oder cis-(Struktur 22b) zueinander stehen.



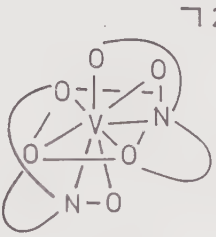
21a



21b



22a



22b

$= -CO-CHR-$ $\quad R = H, CH_3$

6.2. Schwingungsspektren

Normalkoordinatenanalyse oder Symmetriebetrachtungen ermöglichen nur bei strukturell einfachen oder hochsymmetrischen Komplexen eine Strukturzuordnung aufgrund der beobachteten Schwingungen. Bei komplizierten oder wenig symmetrischen Komplexen ist dies nur möglich durch eine Analyse der charakteristischen Gruppenschwingungen und den Vergleich mit ähnlichen Komplexen, deren Struktur durch Röntgen- oder Neutronenbeugung bestimmt wurde. Unter Berücksichtigung der denkbaren Komplexstrukturen 21 oder 22 sind die Gruppenschwingungen der Carboxyl-, Hydroxylamino- und Vanadylgruppe sowie die Frage nach der Ausbildung von Wasserstoffbrücken von Interesse.

In monomeren Carbonsäuren liegen die O-H- und C=O-Valenzschwingung der Carboxylgruppe bei etwa 3500 und 1780 cm^{-1} [169]. Die Bildung von Dimeren (Struktur 26) führt zur Absenkung der C-H-Valenzschwingung auf 2500-3000 und der C=O-Valenzschwingung auf etwa 1700 cm^{-1}. In dimeren Carbonsäuren treten weitere charakteristische Absorptionen bei 1420 $\pm$ 20, 1300 $\pm$ 15 und 935 $\pm$ 15 cm^{-1} auf. Die ersten beiden Schwingungen sind der Kopplung der O-H-Deformationsschwingung mit der CO-Valenzschwingung, die dritte der O-H-Deformationsschwingung zuzuordnen. Im Carboxylatanion tritt die asymmetrische Valenzschwingung bei 1510 - 1610 cm^{-1} und die symmetrische zwischen 1300 und 1400 cm^{-1} auf. Die Zuordnung der symmetrischen Valenzschwingung ist oft schwierig, da in diesem Frequenzbereich weitere Banden auftreten[169]. Mit Metallen sind neben einer rein ionischen Struktur,ohne eine direkte Wechselwirkung des Metalls mit der Carboxylgruppe, verschiedene strukturelle Anordnungen (23 - 25) bekannt.

23

24

25

Die Analyse der Schwingungsspektren zahlreicher Acetat- und Trifluoracetatkomplexe zeigte, daß eine Strukturzuordnung aufgrund der Lage der C=O-Valenzschwingungen beschränkt ist auf 1. Erkennung von Komplexen, in denen die Koordination des Metallatoms nur über ein Sauerstoffatom der Carboxylgruppe erfolgt [Struktur 23; $\Delta > \Delta$ ionisch; Δ ist die Differenz zwischen $\nu_{as}(COO^-)$ und $\nu_s(COO^-)$] und 2. Zuordnung von Komplexen mit chelatisierenden oder verbrückenden Carboxylgruppen (Struktur 24 oder 25; Δ meist $< \Delta$ ionisch)[170]. Weitergehende Rückschlüsse auf die Struktur der Komplexe sind nicht möglich[171].

Die Analyse der charakteristischen Gruppenfrequenz der Hydroxylaminogruppe ist schwierig und besitzt nur geringen Aussagewert. Schwingungen von Hydroxylamin und substituierten Hydroxylaminen sind fast ausnahmslos Skelettschwingungen, an denen mehrere Atome beteiligt sind und treten nicht isoliert im Infrarotspektrum auf[172-174]. Wie bereits im Kapitel 6.1. erwähnt, sind für Hydroxylaminkomplexe mehrere strukturelle Anordnungen möglich (Strukturen 15-20). Zahlreiche Untersuchungen der Schwingungsspektren von Hydroxylaminkomplexen wurden von russischen Autoren durchgeführt. Einen Überblick geben Kharitinov und Sarukhanov[159]. Diese Arbeiten sind jedoch von geringem Wert, da 1. nur eine einzähnige Bindung über das Stickstoff- oder Sauerstoffatom in Betracht gezogen wurde (Struktur 15 und 16) und 2. die Struktur der untersuchten Komplexe nicht unabhängig durch

Röntgen- oder Neutronenbeugung bestimmt wurde. Bisher wurde nur eine Untersuchung des Schwingungsspektrums eines Komplexes mit "side-on"-koordiniertem Hydroxylamin (Struktur 19) durchgeführt[175]. Die N-O-Valenzschwingung wurde einer starken Bande bei 910 cm^{-1} zugeordnet.

Komplexe, die das Vanadylkation VO^{2+} enthalten, zeigen eine starke, meist isolierte Bande im Bereich 985 $\pm$ 50 cm^{-1}, die der V=O-Valenzschwingung zuzuordnen ist. Die Lage dieser Schwingung wird sowohl durch die Liganden[176], wie auch durch das Lösungsmittel beeinflußt[177,178]. Untersuchungen über den Einfluß von Wasserstoffbrücken zum Vanadylsauerstoff auf die Lage dieser Schwingung wurden nicht durchgeführt. Von den Komplexen, bei denen eine solche Wasserstoffbrückenbindung durch Röntgenbeugung nachgewiesen wurde[149,179], wurden keine Infrarotdaten referiert. Der Einfluß des Lösungsmittels auf die Lage der V=O-Schwingung kann sowohl auf die Koordination eines Lösungsmittelmoleküls als auch auf die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zum Vanadylsauerstoff zurückgeführt werden[146]. Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zum Vanadylsauerstoff führt zu einer Absenkung der π-Bindungsordnung und somit ist eine Verschiebung der V=O-Bande zu niederen Wellenzahlen zu erwarten.

Der Einfluß von Wasserstoffbrücken auf Schwingungsspektren wurde intensiv untersucht an Carbonsäuren[88,180]. Carbonsäuren bilden bei Raumtemperatur wasserstoffverbrückte Dimere, die auch im Gaszustand erhalten bleiben (Struktur 26).

26

Bei der Dimerisierung von Essigsäure erfolgt eine Absenkung der O-H-Valenzfrequenz von etwa 3590 cm^{-1} auf 2500-3000 cm^{-1}, während die Deformationsschwingungen eine Verschiebung zu höheren Wellenzahlen erfahren (δ_{OH} (frei) 1270 cm^{-1}, δ_{OH} (dimer) = 1422 cm^{-1}, γ_{OH} (frei) 520 cm^{-1} und γ_{OH} (dimer) = 840 cm^{-1})[180]. Die Zuordnung der Deformationsschwingungen ist erschwert durch die auftretende Überlagerung mit anderen Banden und nur durch Deuterierungsexperimente möglich. Die C=O-Valenzschwingung erfährt durch Dimerisierung ebenfalls eine Absenkung um etwa 55 cm^{-1}. Sehr starke Wasserstoffbrückenbindungen treten in den Metallkomplexen vicinaler Dioxime auf. Der Bis(Dimethylglyoxim)-Nickel(II)-Komplex [$Ni(DMG)_2$] besitzt eine extrem kurze Wasserstoffbrücke (2.40 Å). Zahlreiche Studien der Schwingungsspektren dieses Komplexes und strukturell verwandter Verbindungen wurden durchgeführt[182]. Die Bandenzuordnung ist sehr schwierig, da sowohl eine starke Verschiebung der Lage wie auch eine starke Intensitätsänderung auftritt. Nach einer neueren Arbeit von Orel und Mitarbeitern[183] kann die O-H-Valenzschwingung bis auf 850 cm^{-1} erniedrigt sein, während die Deformationsschwingungen stark nach hohen Wellenzahlen verschoben sind (δ_{OH} bis zu 1780 und γ_{OH} bis zu 1210 cm^{-1}).

Die Zuordnung der Banden in den Schwingungsspektren der Liganden HIDE 6 und HIDP 4 und deren Vanadylkomplexe wird erleichtert durch Isotopenmarkierungen mit ^2H und ^{15}N. Bei den Vanadylkomplexen zeigten sich hierbei allerdings Schwierigkeiten. Nach Lösen der Komplexe in Deuteriumoxid (^2H_2O), anschließende Lyophilisation und Herstellen von Kaliumbromidpresslingen traten keine Bandenverschiebungen auf. Dies beruht auf einem raschen Austausch des eingeführten Deuteriums durch Wasser aus der Luft und aus dem verwendeten Kaliumbromid. Die Synthese der Komplexe in Deuteriumoxid unter Argonatmosphäre und Aufnahme der Spektren in Nujol führt zur Verschiebung zahlreicher Banden,

die auf die Deuteriumsubstitution zurückzuführen ist. Abbildung 36 zeigt die Infrarotspektren der Liganden HIDE 6, HIDP 4 und einer Kristallfraktion von HIDP 6, die durch Kristallisation aus Deuteriumoxid erhalten wurde.

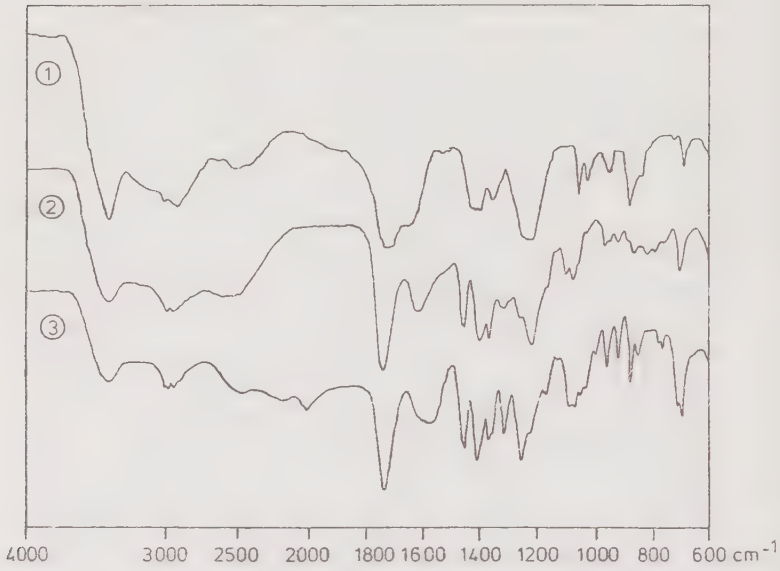


Abb. 36: Infrarotspektren von 1: N-Hydroxyiminodiessigsäure H_2(HIDE), 2: N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure H_2(HIDE) und 3: einer Fraktion von N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure, die durch Kristallisation aus Deuteriumoxid gewonnen wurde [D_2(DIDP)] in Kaliumbromid.

Die Liganden H_2L (L = HIDP 4 und HIDE 6) besitzen eine Carboxylgruppe (-COOH), ein Carboxylatanion ($-COO^{\ominus}$) und eine protonierte Hydroxylaminofunktion ($=NH^{\oplus}$-O-H). In den

Schwingungsspektren treten starke, sehr breite Absorptionsbanden bei 3400, 2950 und 2500 cm^{-1} auf, die den N-H- oder O-H-Valenzschwingungen zuzuordnen sind, und die auf Ausbildung schwacher bis mittelstarker Wasserstoffbrücken beruhen. Diese Banden werden durch Deuteriumsubstitution zu tieferen Wellenlängen verschoben. Die C=O-Valenzschwingung der Carboxylgruppe erscheint bei 1745 (HIDP) und 1730 (HIDE) cm^{-1} und liegt somit in einem Bereich,der auch für andere wasserstoffverbrückte Carboxylgruppen beobachtet wurde[180]. Die asymmetrische Valenzschwingung der Carboxylatgruppe ist den Banden bei 1600 (HIDP 4) und 1650 (HIDE 6) cm^{-1} zuzuordnen. Die Zuordnung der symmetrischen Valenzschwingung ist schwierig, da eine Überlagerung mit den Deformationsschwingungen der Hydroxyl- (δ_{OH}) und der Methylengruppen (δ_{CH_2}) auftritt. Für HIDP 4 ist sie wahrscheinlich der Bande bei 1400 cm^{-1} zuzuordnen, während bei HIDE 6 im fraglichen Bereich Schwingungen bei 1395, 1412 und 1430 cm^{-1} auftreten. Die Aufspaltung zwischen symmetrischer und asymmetrischer Valenzschwingung beträgt hiernach etwa 200 bis 250 cm^{-1}. Dieser Wert ist für eine rein ionische Struktur sehr hoch. Die entsprechenden Werte für Alkalisalze der Essigsäure, die eine rein ionische Struktur besitzen, liegen bei etwa 170 cm^{-1} [170]. Möglicherweise ist dies auf die Beteiligung der Carboxylatgruppe an Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen. Die Zuordnung der X-H Deformationsschwingungen (X = O, N) gelingt durch eine Analyse des Spektrums der deuterierten Verbindung D_2(DIDP). Die Schwingungen bei 1370 und 1220 cm^{-1} werden durch Deuteriumsubstitution nach 1035 und 895 cm^{-1} verschoben und sind daher "in-plane"-Deformationsschwingungen zuzuordnen. Die "out-of-plane"-Deformationsschwingungen sind Banden bei 970, 820 und 795 cm^{-1} zuzuordnen, die durch Deuteriumsubstitution nach 720 beziehungsweise in den Bereich unterhalb 600 cm^{-1} verschoben werden. Eine Zuordnung der N-O Valenzschwingung ist nicht möglich. Eine Zusammen-

stellung der wichtigsten Banden und deren Zuordnung gibt Tabelle 13.

Tab. 13: Bandenlage (cm^{-1}), Intensität und Zuordnung der Infrarotspektren der Komplexliganden N-Hydroxyiminodiessigsäure [H_2(HIDE)] und N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure [H_2(HIDP)]. In Klammern die Werte für die deuterierte Verbindung [D_2(DIDP)].

H_2(HIDE)		H_2(HIDP)		Zuordnung
3410	s,br	3410(2490)	s,br	ν_{X-H} assoziert
2950	s,br	2950(2200)	s,br	X = O, N
2500	s,br	2550(2020)	s,br	
2920	m	2995	w	ν_{C-H}
		2950	w	
1720	s	1740	s	$\nu_{CO}(COOH)$
1650	s,sh	1620(1580)	s	$\nu_{aCO}(COO^-)$
1430		1460	s,sh	$\delta_{a}CH_3$
		1450	s	
1410	s			
		1400(1410)	s	$\gamma_{s\ CO}(COO^-) + \delta_{sCH_3}$
1395				
1350	m	1370(1035 sh)	s	δ_{XH} X = O, N
		1260	m,sh	
1225	s	1220(885)	s	δ_{XH} X = O, N
		1160	m,sh	
1060	m	1105	m	
		1080	m	
1030	m			
955	m	970(720)	w,sh	
		955	w,sh	
880	s	935	w	
		870	w	
840	m,sh	820(600?)	w	γ_{OH}
		790(600?)	w	γ_{OH}
		760	w	
725	w			γ_{CH_2}
690	m	705(700)	s	

s = stark, m = mittel, w = wenig, br = breit, sh = Schulter

Die Komplexierung mit dem Vanadylion VO^{2+} bewirkt eine starke Veränderung der Infrarotspektren. Die Spektren der protonierten Vanadylkomplexe $H_2(VOL_2)$ mit L = HIDE 6 und HIDP 4 und den entsprechenden Dikaliumsalzen $K_2(VOL_2)$ zeigt Abbildung 37.

Die Spektren der protonierten Komplexe $H_2(VOL_2)$ und der Dikaliumsalze $K_2(VOL_2)$ besitzen eine starke Bande bei 3430 cm^{-1}, die einer X-H-Valenzschwingung zuzuordnen ist (X = O oder N). Bis 1800 cm^{-1} treten keine weiteren breiten Banden auf. Wasserstoffbrückenbindungen, wie sie bei den nichtkomplexierten Liganden vorhanden sind, treten nicht auf. Die Banden im Bereich der C=O-Valenzschwingung sind ungewöhnlich. Während in dem Komplex $H_2[VO(HIDP)_2]$ nur eine relativ schmale Bande mit Maxima bei 1630 und 1610 cm^{-1} auftritt, ist diese beim analogen Komplex $H_2[VO(HIDE)_2]$ sehr breit mit einer Schulter bei 1740 und einem Maximum bei 1610 cm^{-1}. In den Spektren der Salze $K_2[VOL_2]$ fehlen die Banden bei 1740 beziehungsweise 1630 cm^{-1}, und in dem betrachteten Bereich tritt nur noch eine starke Absorption bei etwa 1620 cm^{-1} auf. Die Banden bei 1610-1620 cm^{-1} sind der asymmetrischen Valenzschwingung des Carboxylatanions ($-COO^{\ominus}$) zuzuordnen, während die Bande bei 1740 cm^{-1} im Komplex $H_2[VO(HIDE)_2]$ der C=O-Valenzschwingung einer Carboxylgruppe-COOH zuzuordnen ist. Warum diese Bande im Komplex $H_2[VO(HIDP)_2]$ nicht auftritt beziehungsweise nach 1630 cm^{-1} verschoben ist, ist unklar. Eine mögliche Erklärung für die starke Verschiebung wäre die Ausbildung starker Wasserstoffbrückenbindungen. Durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zum Sauerstoffatom der Carboxylgruppe erfolgt eine Absenkung der Frequenz der C=O-Valenzschwingung. Die zugehörigen Banden liegen normalerweise bei etwa 1700 cm^{-1}, in einigen Fällen wurden Verschiebungen bis 1650 cm^{-1} beobachtet[180]. Die Schwingungsspektren geben jedoch keinen weiteren Hinweise auf das Auftreten starker Wasserstoffbrückenbindungen und es ist un-

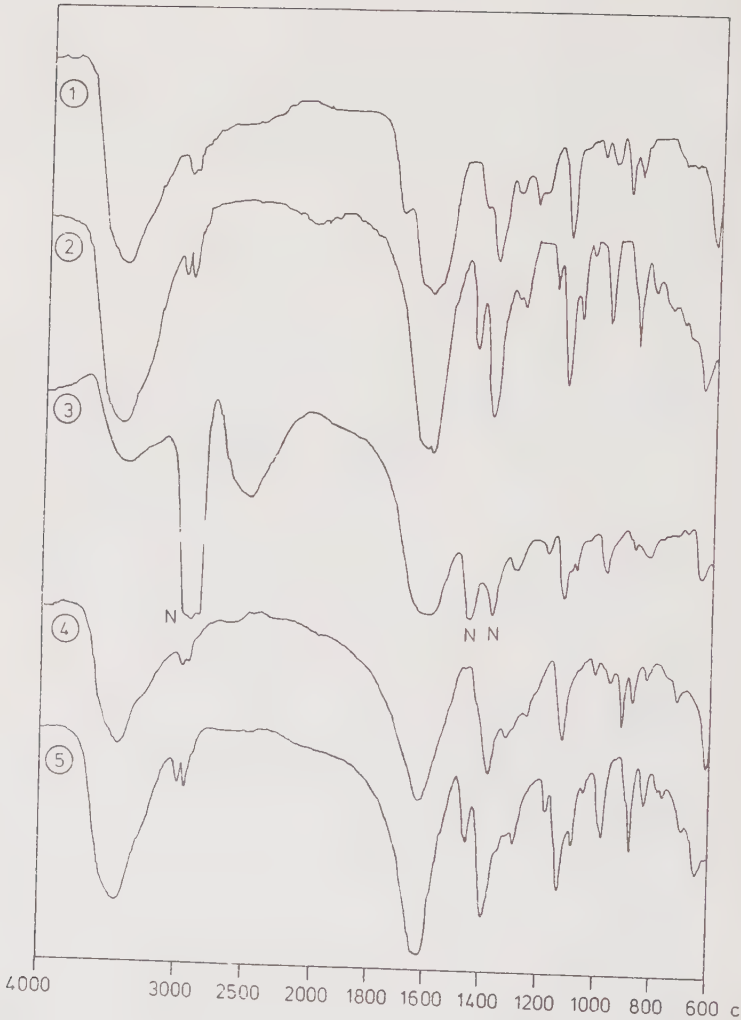


Abb. 37: Infrarotspektren von 1: $H_2VO(HIDE)_2$, 2: $H_2[VO(HIDP)_2]$, 3: $D_2[VO(DIDP)_2]$, 4: $K_2[VO(HIDE)_2]$ und 5: $K_2[VO(HIDP)_2]$ in Kaliumbromid (mit Ausnahme von 3 (Nujol), N = Nujolbanden).

erklärlich, warum solche Bindungen nur im Komplex $H_2[VO(HIDP)_2]$ und nicht im Komplex $H_2[VO(HIDE)_2]$ auftreten sollten. Beide Komplexe besitzen nach zahlreichen anderen spektroskopischen Untersuchungen (Lichtabsorption, Elektronenspinresonanz und Elektronenkern-Doppelresonanz) sehr ähnliche Strukturen. Die symmetrische Valenzschwingung der Carboxylatgruppe kann einer starken Bande bei 1390 cm^{-1} zugeordnet werden. Die Differenz zwischen symmetrischer und asymmetrischer Valenzschwingung beträgt somit etwa 220 cm^{-1} und deutet auf eine Koordination unter Beteiligung eines Sauerstoffatoms der Carboxylatgruppe hin (Strukturtyp 23). Im Spektrum des ^{15}N-isotopenmarkierten Komplexes $H_2[VO(HIDE)_2]$ (nicht abgebildet) ist nur eine starke Bande bei 1110 cm^{-1} gegenüber dem nicht markierten Komplex um 20 cm^{-1} zu tieferen Wellenzahlen verschoben. Dies deutet auf eine relativ isolierte N-O-Valenzschwingung hin. Rückschlüsse auf die Struktur der Komplexe ist jedoch wegen des Fehlens gesicherter Referenzdaten nicht möglich. In dem Komplex $H_2[VO(HIDP)_2]$ und dessen Dikaliumsalz $K_2[VO(HIDP)_2]$ tritt eine starke Bande bei 980 cm^{-1} auf, die von H. Kneifel und E. Bayer der V=O-Valenzschwingung zugeordnet wurde[11,12]. Diese Bande tritt nicht auf bei den entsprechenden Komplexen der N-Hydroxyiminodiessigsäure ($H_2[VO(HIDE)_2]$ und $K_2[VO(HIDE)_2]$) und ist somit wahrscheinlich einer Gerüstschwingung des Liganden zuzuordnen. Das Fehlen einer V=O-Bande beim $VO(HIDE)_2$-Komplex im Bereich von 985 $\pm$ 50 cm^{-1} spricht gegen die ursprünglich vorgeschlagene Struktur des Amavadins[11,12], ist jedoch sowohl mit der Struktur 21 als auch 22 vereinbar. Durch die Ausbildung starker Wasserstoffbrücken zum Vanadylsauerstoff in der Struktur 21 tritt möglicherweise eine Verschiebung der V=O-Valenzschwingung zu tieferen Frequenzen auf, so daß diese außerhalb des Normalbereiches liegen.

Durch Deuteriumsubstitution erfährt die X-H-Valenzschwingung bei 3400 cm^{-1} eine Verschiebung nach 2500 cm^{-1}. Schwingungen bei 1045, 765 und 720 cm^{-1} werden ebenfalls verschoben und sind

möglicherweise den entsprechenden Deformationsschwingungen zuzuordnen. Schwierig ist die Zuordnung einer starken Bande bei 880 cm^{-1}, der im deuterierten Komplex keine entsprechende Schwingung zugeordnet werden kann.

Es kann sich nicht um eine Deformationsschwingung handeln, die bei wasserstoffverbrückten Dimeren der Carbonsäuren in diesem Bereich auftritt[180], da eine zugehörige Valenzschwingung im Bereich von 2500-3000 cm^{-1} nicht beobachtet wird. O-H-Valenzschwingungen von Metalloximkomplexen mit sehr starken Wasserstoffbrücken können in diesem Frequenzbereich auftreten. Die Banden sind jedoch meist breit und besitzen nur eine geringe Intensität. Auch werden im Bereich von 1200 und 1800 cm^{-1} keine zugehörigen Deformationsschwingungen beobachtet. Die Lage der Bande der X-H-Valenzschwingung (X = O oder N) bei 3400 cm^{-1} zeigt, daß dieses Wasserstoffatom nicht an einer starken Wasserstoffbrückenbindung zum Vanadylsauerstoff beteiligt ist. Möglicherweise handelt es sich hierbei um Kristallwasser. Hierfür spricht auch der sehr rasch erfolgende Austausch. Insgesamt geben die Infrarotspektren der Vanadylkomplexe keinen Hinweis auf das Auftreten von Wasserstoffbrücken Die Bandenzuordnung der Schwingungen starker Wasserstoffbrücken ist, wie bereits erwähnt, sehr schwierig und es tritt möglicherweise eine Überlagerung mit anderen Schwingungen ein. Starke Wasserstoffbrücken, wie in Struktur 21 postuliert, können daher auch nicht ausgeschlossen werden. Die beobachteten Banden und die Bandenzuordnung sind in Tabelle 14 zusammengefaßt.

Tab. 14: Bandenlage (cm^{-1}), Intensität und Zuordnung der Infrarotspektren der Vanadylkomplexe von N-Hydroxyiminodiessigsäure (HIDE) und N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure (HIDP). In Klammern die Werte für die deuterierte Verbindung.

$H_2[VO(HIDE)_2]$	$K_2[VO(HIDE)_2]$	$H_2[VO(HIDP)_2]$	$K_2[VO(HIDP)_2]$	Zuordnung
3420 s,br	3420 s,br	3420(2500) s,br	3420 s,br	ν_{X-H} X = O,N
2970 w	2970 w	2995 w	2995 w	
2930 w	2930 w	2940 w 2925 w,sh	2940 w	ν_{C-H}
1730 s,sh	-	1630s(1620)s	-	$\nu_{C=O}$(COOH)
1620 s	1620 s	1610 s,sh	1640 s	ν_a C=O(COO^-)
-	-	1455 s	1455 m	δ_a CH_3
1440 m,sh 1390 s	1380 s	1395 s (?)	1390 s	δ_S CH_2 + δ_S CH_3 + $\nu_S COO^-$
1310 m	1320 m,sh	-	-	
-	-	1310 w (1080 w)	-	δ_{OH}
1250 m		1290 w	1290 w	
1220 s,sh		1180 m	1180 m	
1130(1110) s[a)]	1120 s	1130 s	1130 s	ν_{NO}
1010 w	1015 w	1085 m	1085 m	
980 w	960 w	980 m	1045 w	
920 s	920 s	900 m,sh	980 m	
880 s	880 s	880 s	900 m,sh	
725 w	830 w	830 m	880 s	
610 s	615 m	650 s	830 m	
			645 s	

Fortsetzung der Tabelle 14

$H_2[VO(HIDE)_2]$	$K_2[VO(HIDE)_2]$	$H_2[VO(HIDP)_2]$	$K_2[VO(HIDP)_2]$	Zuordnung
?	-	1050 w (830 w,sh)	-	δ_{OH} ?
?	-	760 w,sh (600)	-	
?	-	720 w,sh (600)	-	γ_{OH} ?

s = stark, m = mittel, w = wenig, br = breit, sh = Schulter

a) Wert für ^{15}N-$H_2[VO(HIDE)_2]$

6.3. Elektronenspinresonanzspektren

Vanadium in der Oxidationsstufe +IV besitzt ein ungepaartes Elektron entsprechend einem $3d^1$-Grundzustand. Vanadium(IV)-ionen in Ligandenfeldern mit geringerer Symmetrie als O_h oder T_d geben gut aufgelöste Elektronenspinresonanzspektren. Lösungsspektren bestehen aus 8 Linien infolge der Hyperfeinkopplung mit dem ^{51}V-Kern ($I = 7/2$, $2I + 1 = 8$, natürliche Häufigkeit 99.8 %). Superhyperfeinaufspaltung durch Kopplung mit Ligandatomen wird in der Regel nicht beobachtet. In Tieftemperaturspektren von Ionen mit anisotropen Ligandenfeldern erfolgt eine Aufspaltung. Die meisten Vanadylkomplexe sind magnetisch axial-symmetrisch ($g_x = g_y \neq g_z$, $A_x = A_y \neq A_z$)[184-186].

Das Elektronenspinresonanzspektrum von Amavadin wurde bereits früher untersucht. Raumtemperaturlösungs- und Tieftemperaturglasspektrum zeigen Abbildung 38 und 39.

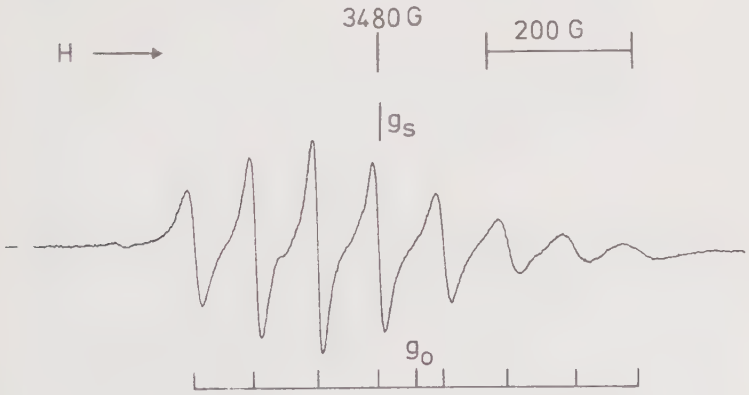


Abb. 38: Elektronenspinresonanzspektrum von Amavadin [$H_2VO(HIDP)_2$; 1 mg/ml] in 5 %iger Natriumperchloratlösung, X-Band, Modulationsfrequenz 25 KHz, Mikrowellenenergie 5 mW, Modulationsamplitude 2G, Verstärkung 6.3×10^4, T = 298 K, g_s = 2.0028 (Pitch).

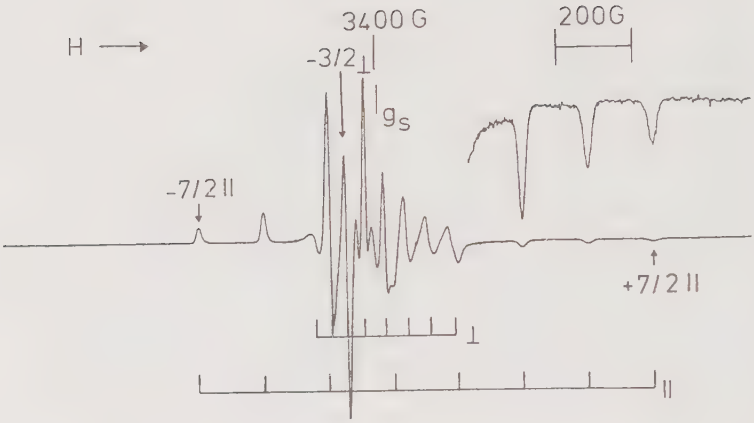


Abb. 39: Elektronenspinresonanzspektrum von Amavadin [$H_2VO(HIDP)_2$; 1 mg/ml] in 5 %iger Natriumperchloratlösung, X-Band, Modulationsfrequenz 25 KHz, Mikrowellenenergie 5 mW, Modulationsamplitude 2G, Verstärkung 6.3 x 10^4, T = 77 K, g_s = 2.0028 (Pitch). Die markierten Übergänge wurden für ENDOR-Messungen benutzt (vergleiche Kapitel 6.4.).

Das Lösungsmittelspektrum ist typisch für einen Vanadium (IV)-Komplex. In Folge der Hyperfeinkopplung mit dem ^{51}V-Kern tritt eine Aufspaltung in acht Linien ein. Das Tieftemperaturglasspektrum ist axialsymmetrisch. Selbst im Q-Bandspektrum tritt keine Aufspaltung der Senkrechtbanden auf[188]. Axiale Symmetrie wird erwartet, wenn eine C_3- oder höherzählige Drehachse im Komplexe vorhanden ist. Ein Rückschluß aus der beobachteten magnetischen Symmetrie auf die molekulare Symmetrie ist jedoch nicht immer möglich, wie ein Vergleich des Vanadylbis(acetylacetonats) [$VO(acac)_2$]

und des Vanadylnitrilotriacetatanions [$VO(NTA)^-$] zeigt. Obwohl beide Komplexe keine drei- oder höherzählige Drehachse besitzen, tritt nur im Spektrum des Komplexes $VO(AcAc)_2$ eine Aufspaltung der Senkrechtbanden auf ($g_{xx} - g_{yy} = 0.006$ und $A_{xx} - A_{yy} = 4$ G), während das Spektrum des Anions $VO(NTA)^-$ selbst im Q-Bandbereich axial ist[198]. Axial symmetrische g-Tensoren können auch in Komplexen niedrigerer Symmetrie auftreten[199].

Elektronenspinresonanzspektren von Vanadylkomplexen zeigen meist eine ausgeprägte Lösungsmittelabhängigkeit[144,145,148] infolge einer Besetzung der 6. Koordinationsstelle in diesen Komplexen durch ein Lösungsmittelmolekül oder durch Wechselwirkung des Lösungsmittels mit dem Vanadylsauerstoff. Bei Amavadin wird im Rahmen der anwendbaren polaren Lösungsmittel Wasser, Methanol und Pyridin keine Veränderung des Spektrums beobachtet[188]. Die Anwesenheit einer Vanadylgruppe wie in Struktur 21 ist hiernach zwar unwahrscheinlich, kann jedoch auch nicht ausgeschlossen werden.

Elektronenspinresonanzspektren des N-Hydroxyiminodiessigsäurevanadiumkomplexes [$H_2VO(HIDE)_2$] sind den Spektren des Amavadins sehr ähnlich. Eine Zusammenstellung der experimentellen Parameter und einen Vergleich mit den Literaturwerten findet sich in Tabelle 15.

Die beobachteten Kopplungskonstanten und g-Faktoren der Komplexanionen $[VO(HIDE)_2]^{2-}$ und $[VO(HIDP)_2]^{2-}$ sind sehr ähnlich. Eine geringfügige Abweichung tritt nur bei der isotropen Kopplungskonstanten A_o ein. Hieraus kann auf eine ähnliche Struktur der Komplexe geschlossen werden. Die berechneten Werte für die isotrope Kopplungskonstante und den isotropen g-Faktor stimmen gut mit den experimentellen Werten überein. Hierdurch wird die Annahme einer axialen Symmetrie bestätigt. Die Werte für Amavadin entsprechen

Tab. 15: Experimentelle Elektronenspinresonanz-Parameter von $[VO(HIDE)_2]^{2-}$, Amavadin $[VO(HIDP)_2]^{2-}$ und Literaturwerte für Amavadin[23].

	$[VO(HIDE)_2]^{2-}$	$[VO(HIDP)_2]^{2-}$	$[VO(HIDP)_2]^{2-}$ [23]
$g_{\parallel}$	1.917±0.002[a]	1.919±0.002[a]	1.928±0.002
$g_{\perp}$	1.992±0.001	1.990±0.002	1.991±0.003
$\langle g \rangle$ [b]	1.967±0.002	1.966±0.003	1.970±0.003
g_o	1.970±0.001	1.972±0.002	1.970±0.002
$A_{\parallel}$	172.1±1.6	170.7±1.0	169.8±1.0
$A_{\perp}$	52.2±1.0	51.6±1.0	49.8±1.0
$\langle A \rangle$ [c]	92.2±2.0	91.3±1.5	88.9±0.7
A_o	87.2±1.0	85.5±1.0	86.5±1.0

a) korrigiert nach 2. Ordnung (siehe Text)
b) berechnet nach $\langle g \rangle = 1/3 [g_{\parallel} + 2 g_{\perp}]$
c) berechnet nach $\langle A \rangle = 1/3 [A_{\parallel} + 2 A_{\perp}]$

den bereits von P. Krauß gemessenen[23,188]. Die Werte für $g_{\parallel}$ wurden jedoch zusätzlich nach Störungen 2. Ordnung korrigiert. In sehr starken Magnetfeldern tritt eine völlige Entkopplung von Kernen und Elektronen ein (Paschen-Back-Effekt). Treten große Kopplungsparameter auf, ist diese Näherung jedoch für X-Bandspektren nicht mehr zulässig, und das symmetrische Bild des Spektrums wird gestört. Die g-Werte sind nicht mehr direkt aus dem Spektrum ablesbar. Wird der Punkt des Spektrums, der in der Mitte zwischen den beiden äußeren Hyperfeinspinlinien liegt, als scheinbares Zentrum definiert, ergibt sich der Abstand ΔH zum wahren Zentrum nach Gleichung (23)[187].

$$\Delta H = A^2 / 2 H_o \cdot I \qquad (23).$$

Für die Komplexanionen VOL_2^{2-} L = HIDE 6, HIDP 4 liegen die Korrekturglieder für g_o und $g_\perp$ in X-Band Spektren innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen. Für $g_{||}$ ergibt sich jedoch mit $A_{||}$ = 170 G, I = 7/2 und H_o = 3300 G ein Korrekturfaktor $\Delta g_{||}$ = -0.009, der nicht mehr vernachlässigbar ist.

Aus der isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten und dem isotropen g-Faktor schlossen Krauß, Kneifel und Bayer[23,188] auf eine Struktur des Amavadins, in der das Vanadylkation von zwei Stickstoff- und zwei Sauerstoffatomen umgeben ist (Struktur 1). Zahlreiche Untersuchungen der Elektronenspinresonanzspektren von Vanadylkomplexen belegen, daß eine enge Korrelation zwischen den Ankerliganden in Vanadylkomplexen und den beobachteten Kopplungs- und Elektronenspin-Faktoren besteht[118,185,186]. Die Werte für das Amavadin liegen jedoch außerhalb des Bereiches, der normalerweise für Vanadylkomplexe beobachtet wird. Abbildung 40 gibt einen Überblick der isotropen Kopplungskonstanten und der entsprechenden g-Faktoren für einige Vanadium(IV)-komplexe. Für die Vanadylkomplexe sind Bereiche angegeben, die einer Arbeit von Dickson[189] entnommen wurden, und die auch in einem neueren Übersichtsartikel von Chasteen[185] verwendet wurden. Sie beziehen sich jedoch auf Messungen in unpolaren, nicht solvatisierenden Lösungsmitteln. Die Werte für alle anderen Komplexe sind in Tabelle 16 zusammengefaßt. Von strukturell ähnlichen Komplexen werden nur die Daten einiger repräsentativer Vertreter wiedergegeben

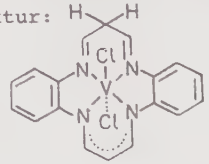
Tab. 16: Struktur und isotrope ESR-Parameter einiger V(IV)-Komplexe

	Komplex	KZ	Polyeder	Symmetrie[a]	g_o	A_o [G]	Literatur
1	$V[OC(CH_3)_3]_4$	4	Tetraeder?[b]	Td?[b]	1.964	69.8	194
2	$V[NEt_2]_4$	4	Tetraeder?[b]	Td?[b]	1.976	66.1	195
3	$VO[S\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}S]_2$	5	Quadr. Pyramide	C_{4V}	1.979	81.2	191
4	$V[S\text{-}C(CN)=C(CN)\text{-}S]_3^{2-}$	6	c		1.980	63.3	117,119
5	$V[S\text{-}C(C_6H_5)=C(C_6H_5)\text{-}S]_3$	6	Trigonales Prisma	D_{3h}	1.992	61.3	156
6	$V[C_{22}H_{22}N_4]Cl_2$ x HCl[d]	6	verzerrter Oktaeder[b]	D_{4h}[b]	1.960	74.7	151
7	trans $VCl_2(acac)_2$[e]	6	verzerrter Oktaeder[b]	D_{4h}[b]	1.930	84.3	150
8	trans $VCl_2(acacen)$[f]	6	verzerrter Oktaeder[b]	D_{4h}[b]	1.961	81.6	150
9	cis $VBr_2(Busaln)_2$[g]	6	Oktaeder?[b]	C_{2v}[b]	1.962	78.8	150
10	cis $VBr_2(acac)_2$[e]	6	Oktaeder	C_{2v}	1.963	82.5	150
11	$V(cat)_3^{2-}$	6	verzerrter Oktaeder	O_h	1.958	82.1	124
12	V(phen)(DBcat)[i]	6	Oktaeder?[b]	C_{2v}	1.998	66	154
13	$V(di(amH)_2sar\text{-}2H)^{4+}$ k	6	Trigonales Prisma	D_{3h}	1.979	73.6	158
14	$V(aabH)_2$[l]	6	Trigonales Prisma	D_{3h}	1.9725 1.973	71.4 70.6	122 197

	Komplex	KZ	Polyeder	Symmetrie[a]	g_o	A_o [G]	Literatur
15	V^{4+} in TiO_2	6	verzerrter Oktaeder	O_h	1.928[m]	80.0[m]	200
16	$V(SSC\text{-}C_6H_5)_4$	8	Dodekaeder	D_{2d}	1.977	64.6	157,193
	$VO(HIDP)_2^{2-}$ (Amavadin)	?	?	?	1.972	85.5	
	$VO(HIDE)_2^{2-}$	?	?	?	1.970	87.2	

a) angenäherte Symmetrie nur unter Betrachtung der Donoratome; b) Struktur nicht durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt; c) Die Struktur liegt zwischen oktaedrischer und trigonal prismatischer Anordnung;

d) Struktur:

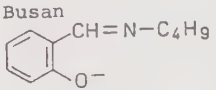


symmetrische Dihalogenporphyrinkomplexe zeigen trotz des vorhandenen magnetischen Momentes kein ESR-Spektrum[152]

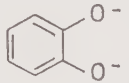
e) acac = $[CH_3\text{-}CO\text{-}\bar{C}H\text{-}CO\text{-}CH_3]^-$

f) acacen = $[CH_3\text{-}CO\text{-}\bar{C}H\text{-}C(CH_3)\text{=}N\text{-}CH_2\cdot]_2$

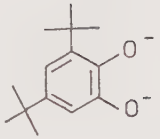
g) Busan



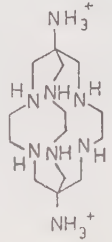
h) cat =



i) DBcat =



k) $(amH)_2sar$ =



l) aabH = $(H_3C\text{-}CO\text{-}\bar{C}H\text{-}C(CH_3)\text{=}N\text{-}N\text{-}C\text{-}C_6H_5)^{2-}$

m) berechnet nach $g_o = 1/3\ (g_x + g_y + g_z)$ beziehungsweise $A_o = 1/3\ (A_x + A_y + A_z)$.

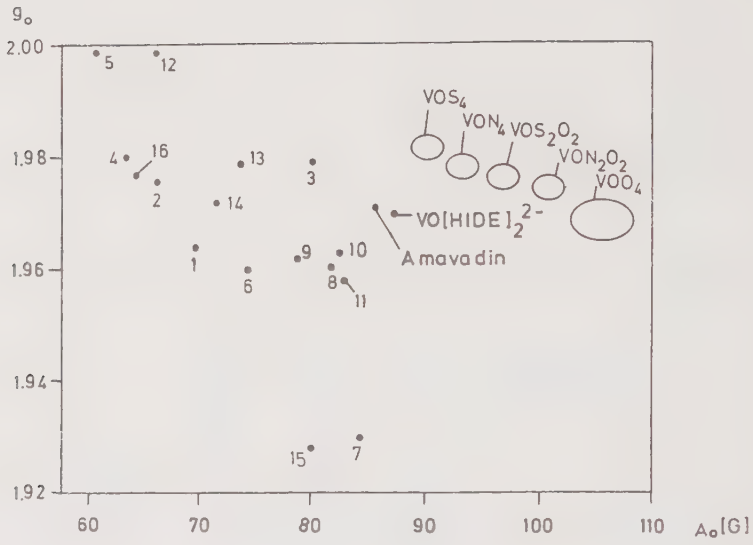


Abb. 40: Isotrope g-Faktoren und Kopplungskonstanten einiger V(IV)-Komplexe; die Bereiche für Vanadylkomplexe sind aus der Arbeit von Dickson[189]. Alle anderen Verbindungen siehe Tabelle 16.

Wie aus Abbildung 40 ersichtlich, ist für Komplexe von Vanadium(IV), die keine Vanadylgruppe besitzen, eine Zuordnung der Komplexstruktur aufgrund des isotropen g-Faktors und der isotropen Kopplungskonstanten nicht möglich. Auch die Tieftemperaturglasspektren erlauben keine Aussage, da wie bereits erwähnt keine direkte Korrelation zwischen der magnetischen und der molekularen Symmetrie besteht.

6.4. Elektronen-Kern-Doppelresonanzspektren

Die Elektronen-Kern-Doppelresonanzmethode, bei der die Probe gleichzeitig mit der Elektronen- und Kernfrequenz bestrahlt wird, wurde von G. Feher[201] entwickelt und wird im allgemeinen als ENDOR bezeichnet. ENDOR ist eine Abkürzung des Begriffs "Electron-Nuclear-Double Resonance"[187,202-205]. Abbildung 41 zeigt das Termschema eines mit zwei Protonen, mit den Kopplungsparametern a und a' in Wechselwirkung stehenden Elektrons im Magnetfeld H_o. Die durch Kopplung des Elektronenspins mit den Kernspin resultierenden Energieniveaus werden mit 1,2 ... 8 bezeichnet. Einer der vier möglichen ESR-Übergänge ist zwischen Niveau 4 und 5 eingezeichnet. Wird dieser Übergang im Experiment stark eingestrahlt, so kann eine Gleichbesetzung der Terme 4 und 5 erreicht werden. Hieraus resultiert eine Sättigung des ESR-Übergangs, und die vom Registriergerät aufgezeichnete Höhe des Absorptionssignals wird kleiner. Die Gleichbesetzung der Niveaus 4 und 5 kann jetzt durch Einstrahlung von NMR-Frequenzen entsprechend den Übergängen 1-2 = 3-4, 1-3 = 2-4, 5-6 = 7-8 und 5-7 = 6-8 aufgehoben werden. Bei hinreichend starker NMR-Einstrahlung werden die durch $m_s = 0$, $m_I = \pm 1$ korrelierten Niveaus gleich besetzt, so daß für den ESR-Übergang wieder eine Besetzungsdifferenz resultiert, die ESR-Linie also wieder an Intensität gewinnt. Bei diesem Termschema tritt der Effekt einer Intensitätsvergrößerung der ESR-Linie bei Variation der NMR-Frequenz bei vier verschiedenen Frequenzen auf, $h\nu = h\nu_p \pm a/2$, $h\nu = h\nu_p \pm a'/2$, deren Beträge symmetrisch um die Larmor-Frequenz des ungekoppelten Kerns ν_p liegen. Der Abstand der "Linien" zur Larmor-Frequenz ist durch den halben Kopplungsparameter des Kerns gegeben. Die ENDOR-Methode erlaubt somit eine sehr exakte Bestimmung der Elektron-Kernkopplungsparameter selbst wenn diese im Elektronenspinresonanzspektrum infolge der Linienbreite der

ESR-Linien nicht beobachtbar sind. Diese Methode wurde hauptsächlich durch van Willigen und Mitarbeiter für die Strukturuntersuchung von V(IV)-Komplexen benutzt[206-208].

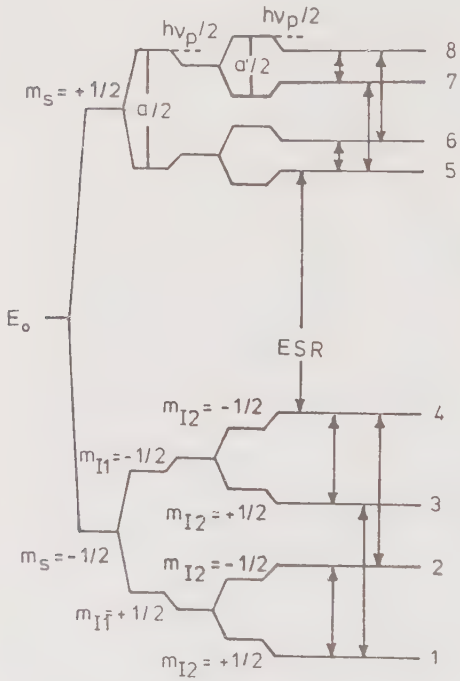


Abb. 41: Termschema zur Diskussion der ENDOR-Methode nach K. Scheffler und H.B. Stegmann[187]

ENDOR-Messungen von Amavadin und dem Komplex $H_2[VO(HIDE)_2]$ wurden durchgeführt in Wasser-Glycerin, Deuteriumoxid-$[D_8]$Glycerin, Deuteriumoxid-$[D_6]$Dimethylsulfoxid, $[D_7]$-Dimethylformamid und $[D_6]$Ethanol. Der Wechsel des Lösungs-

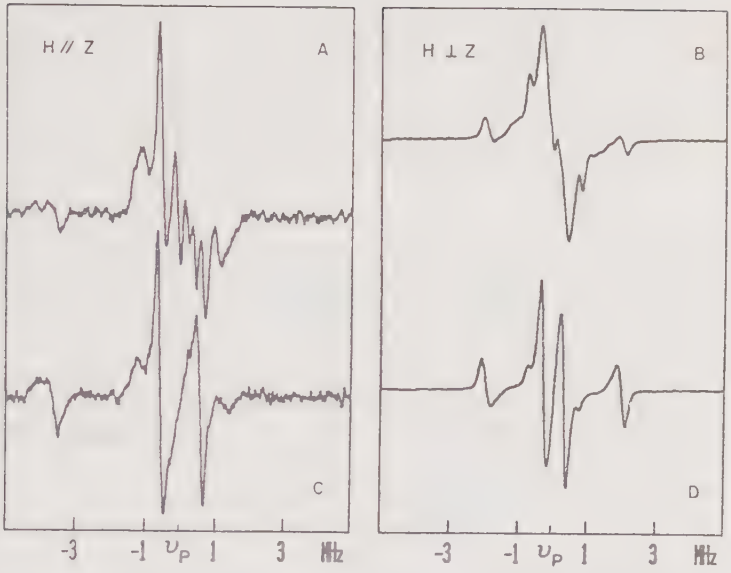


Abb. 42: ^{1}H-ENDOR-Spektrum von Amavadin unter Sättigung der -7/2 || (A und C) und -3/2 ⊥ (B und D) Übergänge. Lösungsmittel Wasser/Glycerin (A und B) beziehungsweise Deuteriumoxid-[D_8]Glycerin (C und D).
Aufnahmebedingungen: Temperatur 100 K, Mikrowellenenergie 5 mW, RF-Leistung etwa 200 W, Frequenzmodulation ± 50 KHz bei 10 KHz, Frequenzbereich ν_p ± 5 MHz (ν_p = Zeeman-Frequenz des freien Protons), N_s = 1000. Der niederfrequente Übergang in den H || Z-Spektren entspricht einem ^{14}N-Übergang.

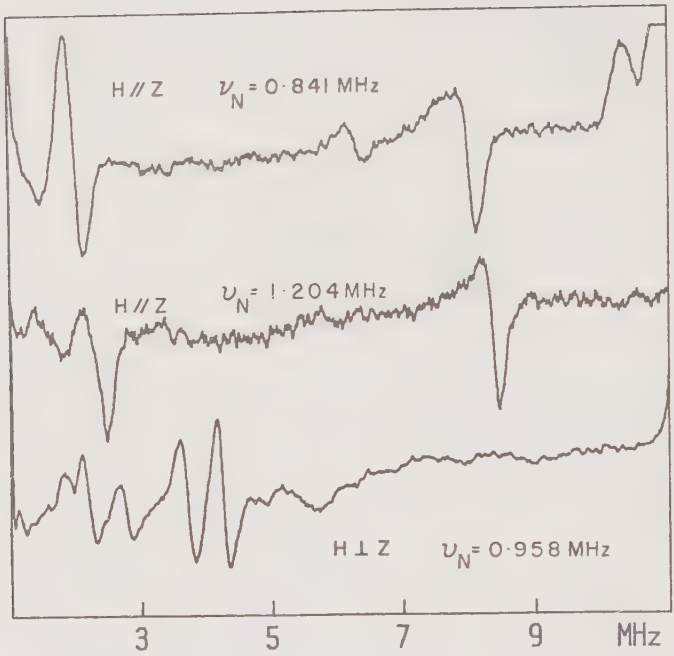


Abb. 43: ^{14}N-ENDOR-Spektren von Amavadin in H_2O-Glycerin.
A: Sättigung des -7/2 || Übergangs (ν_N = 0.841 MHz)
B: Sättigung des +7/2 || Übergangs (ν_N = 1.204 MHz)
C: Sättigung des -3/2 ⊥ Übergangs (ν_N = 0.958 MHz)
ν_N ... Zeemann Frequenz des ^{14}N-Kerns.
Frequenzbereich 1 bis 11 MHz. Alle anderen Bedingungen wie in Abbildung 42.

mittels beeinflußt die Lage der ^{14}N- und der ^{1}H-ENDOR-Übergänge der nicht austauschbaren Protonen nicht. ENDOR-Spektren wurden erhalten unter Sättigung der -7/2 $\parallel$ -, + 7/2 $\parallel$ - und -3/2 $\perp$ -Übergänge der ESR-Tieftemperaturglasspektren (vergleiche Abbildung 39). ^{1}H- und ^{14}N-ENDOR-Spektren zeigen Abbildung 42 und 43.

Aus den ENDOR-Spektren ergibt sich:

a) Der Austausch von Wasser gegen Deuteriumoxid beeinflußt das ^{1}H-ENDOR-Spektrum nur in der Nähe der Kern-Zeeman-Frequenz des freien Protons (ν_p). Die Existenz einer Vanadylgruppe mit einem axial koordinierten Wasser-Molekül ist daher auszuschließen. Für axial koordiniertes Wasser in einem Vanadylkomplex wird eine Superhyperfeinaufspaltung von 6 MHz für H $\parallel$ Z und 3 MHz für H $\perp$ Z erwartet[209]. Keines der austauschbaren Protonen des Liganden befindet sich in der Nähe des Vanadiumkerns. Die breiten Absorptionen am Rande der H $\parallel$ Z-Spektren sind zum Teil auf austauschbare Protonen zurückzuführen. Die Superhyperfeinkopplung beträgt etwa 2.3 MHz. In den H $\perp$ Z-Spektren geben alle austauschbaren Protonen Aufspaltungen kleiner als 2.3 MHz. Die 2.3 MHz-Aufspaltung resultiert damit von einem Proton, das in der Nähe der Z-Achse lokalisiert ist. Hieraus resultiert ein V...H-Abstand von etwa 4.1 Å in Richtung der z-Achse.

b) Die größte Proton-Superhyperfeinaufspaltung tritt in den H $\perp$ Z-ENDOR-Spektren auf und beträgt etwa 4.2 MHz. Das ungepaarte Elektron ist am Vanadiumkern lokalisiert, und die Superhyperfeinkopplung mit den Kernspinmomenten der Ligandenatome (A) ergibt sich unter der Annahme eines Punktdipolmodells zu

$$A = C\,(3\cos^2\Theta - 1)\,r^{-3} \qquad (24).$$

Θ ist der Winkel zwischen Feldvektor und Symmetrieachse und r ist der Abstand zwischen dem Metallion und dem Ligandatom. Da die größte beobachtbare Kopplung in den $H \perp Z$-ENDOR-Spektren auftritt, muß das dem Vanadiumkern nächste Proton nahe der äquatorialen Ebene des Komplexes liegen. Unter der Annahme, daß das Proton in der Ebene liegt, ergibt sich ein V ... H-Abstand von etwa 3.3 Å.

c) Die starken Resonanzlinien im $H \parallel Z$ (1.13 MHz) und $H \perp Z$ (0.59 MHz) Spektrum ist wahrscheinlich den Protonen der Methylgruppe zuzuordnen. Das einkristallähnliche $H \parallel Z$-Spektrum zeigt, daß diese Protonen in der Nähe der z-Achse liegen. Dies ist in Übereinstimmung mit einer Abnahme der Aufspaltung um den Faktor 2 beim Übergang von $H \parallel Z$ zu $H \perp Z$. Mit einer Aufspaltung von 1.13 MHz ergibt sich für $\Theta = 0°$ ein V ... H-Abstand von 5.2 Å.

d) Die ^{14}N-ENDOR-Spektren sind sehr ungewöhnlich. Das zusätzliche Quadropolmoment des ^{14}N-Kernes erschwert eine Interpretation. Unter der Annahme, daß die Hyperfeinwechselwirkung die stärkste Wechselwirkung darstellt, ergibt sich die Lage der ENDOR-Übergänge in 1. Näherung zu

$$1/2 \; |A_i| \; \pm \; \nu_N \; \pm \; 3/2 \; Q_i \qquad (25).$$

A_i ist die Komponente des Hyperfeinwechselwirkungstensors, ν_N ist die Zeemann Frequenz des ^{14}N-Kerns, und Q_i ist die Komponente des Kernquadropoltensors. In den $H \parallel Z$-Spektren tritt im Bereich von 5 bis 9 MHz ein Paar von Linien auf, deren Abstand etwa $2\nu_N$ entspricht. Unter der Annahme, daß $Q_z \approx 0$ ergibt sich $|A_z| = 14.3$ MHz ein Wert, der wesentlich höher liegt

als für normale Vanadylkomplexe beobachtet wurde[209]. Unterhalb von 3 MHz treten weitere Absorptionen auf, die möglicherweise einem weiteren ^{14}N-Kern mit einer $|A_z|$-Kopplungskonstante von etwa 1.6 MHz zuzuordnen sind. In den H$\perp$ Z-Spektren treten vier gut aufgelöste Resonanzlinien auf. Aus der Lage der Absorptionen ergibt sich nach Gleichung 25: A_x = 6.5 MHz und 3 Q_x = 0.55 MHz. Auch hier treten unterhalb von 2 MHz weitere Absorptionen auf

Das ^{1}H-ENDOR-Spektrum des Komplexes von N-Hydroxyiminodiessigsäure (HIDE 6) mit dem Vanadylkation (nicht abgebildet) bestätigt die Zuordnung der CH_3-Superhyperfeinkopplung in Amavadin ($H_2VO(HIDP)_2$). Die größte Aufspaltung in den H$\perp$ Z-Spektren beträgt 4.69 MHz. Diese Aufspaltung ist den Protonen der Methylengruppe zuzuordnen. Das H$\parallel$ Z-Spektrum in Deuteriumoxid/[D_8]Glycerin ist sehr asymmetrisch. Dies zeigt, daß das magnetische Feld nicht parallel zu den Achsen des Hyperfeinkopplungstensors der Methylenprotonen liegt. Weiter zeigt das H$\parallel$ Z-Spektrum, daß die Protonen der Methylengruppe magnetisch nicht äquivalent sind. Die ^{14}N-ENDOR-Spektren sind den Spektren des N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäurekomplexes sehr ähnlich.

In den ENDOR-Spektren der Vanadium(IV)komplexe mit HIDP 4 und HIDE 6 werden keine Aufspaltungen beobachtet, die den Protonen der N-Hydroxy-Gruppen zuzuordnen sind. Für eine Struktur, in der diese Protonen an einer starken Wasserstoffbrücke zum Vanadylsauerstoff beteiligt sind (Struktur 21 siehe Seite 101), wird eine große Superhyperfeinaufspaltung in den H$\parallel$ Z-Spektren erwartet, was jedcch nicht beobachtet wird. Die ENDOR-Spektren sind jedoch mit einer side-on-Koordination der Hydroxylaminogruppe unter Abspaltung des Hydroxylprotons vereinbar (Struktur 22 auf Seite 101). Die Zuordnung der beobachteten ^{14}N-ENDOR-Signale unterhalb von 3 MHz bleibt jedoch unklar. Eine

Zuordnung dieser Übergänge ist wahrscheinlich durch Untersuchung der ENDOR-Spektren der ^{15}N-isotopenmarkierten Verbindung möglich.

6.5. Diskussion der Ergebnisse

Die an Amavadin [$H_2VO(HIDP)_2$] und dem strukturell ähnlichen Komplex von Vanadium(IV) mit N-Hydroxyiminodiessigsäure [$H_2VO(HIDE)_2$] durchgeführten Infrarot-, Elektronenspinresonanz- und Elektronen-Kern-Koppelresonanzuntersuchungen erlauben keine eindeutige Unterscheidung zwischen einer "side-on"-Koordination der N-Hydroxygruppe unter gleichzeitiger Abspaltung des Vanadylsauerstoffs (Struktur 21 auf Seite 101) oder aber einer Stabilisierung der Komplexe durch die Ausbildung starker Wasserstoffbrücken zum Sauerstoffatom der Vanadylgruppe (Struktur 22 auf Seite 101). In den Infrarotspektren findet sich kein Hinweis auf die Ausbildung starker Wasserstoffbrücken. Bei symmetrischen Wasserstoffbrücken ist die Zuordnung der Banden wegen der starken Verschiebung der O-H-Valenzschwingung, der auftretenden Überlagerung mit anderen Banden und der geringen Intensität sehr schwierig. Das Fehlen einer starken Bande im Bereich der V=O-Valenzschwingung in dem Komplex $H_2[VO(HIDE)_2]$ kann sowohl durch die Abspaltung des Vanadylsauerstoffs als auch durch eine starke Erniedrigung dieser Schwingung infolge der Ausbildung von Wasserstoffbrücken erklärt werden. Die Zuordnung der Koordination der N-OH-Gruppe durch Analyse der Schwingungsspektren ist nicht möglich. Die N-O-Valenzschwingung ist häufig sehr stark gekoppelt und tritt in einem Bereich des Spektrums auf, in dem Überlagerung mit anderen Banden eintritt. Nur von wenigen Hydroxylaminkomplexen, in denen die Koordination des Hydroxylamins durch Röntgenstrukturanalyse gesichert ist, wurde eine Analyse des Schwingungsspektrums durchgeführt. Das vorhandene Datenmaterial ist für eine Zu-

ordnung der Struktur aufgrund der Banden im Infrarotspektrum unzureichend.

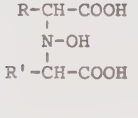
Die Elektronenspinresonanzparameter A, die Hyperfeinkopplungskonstanten mit der ^{51}V-Kern und g, der Elektronen-g-Faktor, erlauben nur für Komplexe des Vanadylkations eine Strukturzuordnung. Eine starke Veränderung der Koordinationssphäre des Vanadiums führt zu einer Veränderung der Orbitale des Zentralatoms, in denen sich das ungepaarte Elektron befindet. Der Zusammenhang zwischen der Komplexstruktur und den beobachteten Elektronenspinresonanzparametern ist sehr kompliziert und schließt die Verwendung dieser Parameter zur Strukturzuordnung aus.

Die Elektronen-Kern-Doppelresonanzexperimente geben keinen Hinweis auf eine Koordination des Protons der Hydroxylaminogruppe zum Sauerstoffatom der Vanadylgruppe. Sämtliche Daten wurden jedoch auf der Basis eines Punkt-Dipolmodells interpretiert, unter der Voraussetzung, daß das Elektron sich ausschließlich am Ort des Zentralatoms befindet. Ungewöhnlich ist auch die auftretende Komplexprotonierung. Die Säuren $H_2[VOL_2]$ (L = HIDP 4 und HIDE 6) sind sehr stark ($pks_1 \approx -0.6$, $pks_2 \approx 0$). Die Schwingungsspektren der freien Säuren und ihrer Salze unterscheiden sich nur wenig.

Eine eindeutige Strukturzuordnung der betrachteten Vanadiumkomplexe ist daher wie bereits erwähnt nicht möglich. Elektronen-Kern-Doppelresonanzuntersuchungen an ^{15}N- und H^{17}O-N-Komplexen sollten jedoch eine Aussage über die Lage des Stickstoff- und des Sauerstoffatoms ermöglichen. Durch Large Angle X-ray Scattering (LAXS) und Extended X-ray Absorption Fine structure (EXAFS) sollten weitere Informationen bezüglich der Geometrie des Komplexes zugänglich und somit eine eindeutige Strukturzuordnung möglich sein.

7. SYNTHESE UND KOMPLEXBILDUNGSEIGENSCHAFTEN WEITERER N-HYDROXYAMINOCARBONSÄUREN

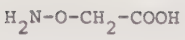
Aufgrund der ungewöhnlichen Komplexierungseigenschaften der N-Hydroxyiminodiessigsäure (HIDE 6) und der N-Hydroxyiminodipropionsäure (HIDP 4) ist eine Untersuchung der Komplexbildung weiterer Vertreter der N-Hydroxyaminosäuren von besonderem Interesse. Zahlreiche Versuche zur Darstellung von N-Hydroxy-2,2'-iminodibuttersäure 27a und weiterer Vertreter dieser Substanzklasse mit längerkettigen Alkylsubstituenten (27b-d) durch Umsetzung von Hydroxylamin mit den entsprechenden 2-Bromcarbonsäuren schlugen fehl. Wahrscheinlich erfolgt in diesen Fällen, wohl aufgrund sterischer Faktoren, bevorzugt Hydrolyse der 2-Bromcarbonsäuren zu den entsprechenden 2-Hydroxycarbonsäuren.



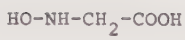
27

a R = R' = C_2H_5
b R = R' = $CH(CH_3)_2$
c R = R' = $CH(CH_3)C_2H_5$
d R = R' = $CH_2CH(CH_3)_2$

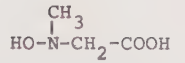
Die folgenden Verbindungen wurden synthetisiert und ihre Komplexbildungseigenschaften mit den Metallkationen Cu^{2+}, Ni^{2+} und dem Vanadylion VO^{2+} untersucht: Aminooxyessigsäure 28, N-Hydroxyglycin 29, N-Hydroxy-N-methylglycin 30, 3-Hydroxyaminobuttersäure 31, N-Hydroxyasparaginsäure 32, N-Hydroxy-3,3'-iminodipropionsäure 33 und N-N-Bis[2-carboxyethyl]-3-hydroxyaminopropionsäurebetain 34.



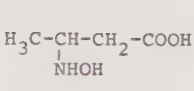
28



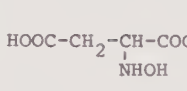
29



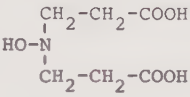
30



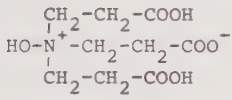
31



32



33



34

7.1. Synthese der Liganden

Aminooxyessigsäure 28 wurde bereits in der Literatur beschrieben[210-213]. Durch O-Alkylierung von N-blockierten Hydroxylamin mit Bromessigsäure und anschließende Freisetzung der Aminofunktion wird 28 erhalten. Wegen der leichten Zugänglichkeit der Ausgangssubstanzen und der gut ausgearbeiteten Arbeitsvorschrift wurde nach Anker und Clarke[211] zunächst Acetonoxim mit Bromessigsäure alkyliert. Anschließende Spaltung des Alkylierungsproduktes durch albkonzentrierte Salzsäure ergibt Aminooxyessigsäurehemihydrochlorid in guten Ausbeuten und hoher Reinheit.
Über die Synthese von N-Hydroxyglycin 29 finden sich in der Literatur verschiedene Angaben:

a: direkte Alkylierung von Hydroxylamin mit Bromessigsäure[214]

b: Umsetzung von Glyoxilsäure mit Hydroxylamin und anschließende Reduktion des gebildeten Oxims[215,216]

c: Alkylierung eines Oxims mit Brom- oder Chloressigsäure und anschließende Spaltung des entstehenden Nitrons durch Säuren[217-219].

Zunächst durchgeführte Versuche zur Darstellung von N-Hydroxyglycin nach den unter a und b beschriebenen Verfahren scheiterten. Durch Alkylierung von Z-Benzaldehydoxim mit Bromessigsäure und anschließende Spaltung des Nitrons mit konzentrierter Salzsäure ist N-Hydroxylglycin 29 jedoch zugänglich. Die Originalvorschrift von Hantzsch und Wild[217] ergibt allerdings nur geringe Ausbeuten. Vor allem die beschriebene Darstellung des Z-Benzaldehydoxims ergibt stark schwankende Ausbeuten und Produkte sehr unterschiedlicher Reinheit. Die modifizierten Vorschriften von Davis und Mitarbeitern[220] und Buehler und Brown[218] ergeben jedoch gute Ausbeuten. N-Hydroxyglycin 29 ist schwer löslich in Wasser, bei der Umkristallisation aus Wasser treten starke Substanzverluste in Folge einer teilweisen Zersetzung auf.

N-Hydroxy-N-Methylglycin 30 wurde von Nagasawa und Mitarbeitern[221] erstmals durch Cope-Abbau geeigneter N-Oxide dargestellt, kann jedoch auch durch direkte Alkylierung von N-Methylhydroxylamin durch Bromessigsäure in wässriger Lösung erhalten werden. N-Methyl-N-Hydroxyalanin ist durch eine analoge Umsetzung mit 2-Brompropionsäure zugänglich, konnte jedoch durch Ionenaustauschchromatographie nicht in völlig reinem Zustand erhalten werden. Beide Verbindungen sind relativ leicht löslich in Wasser, zersetzen sich aber in festem und gelösten Zustand rasch.

T. Posner beschrieb 1903[222] erstmals eine Additionsverbindung aus Hydroxylamin und Crotonsäure und ordnete ihr die Struktur einer 2-Hydroxyaminobuttersäure zu. Die Michael-Addition von Hydroxylamin an α,β-ungesättigte Säuren erfolgte jedoch am C-Atom drei der Carbonsäure. Wie

vom gleichen Autor in einer späteren Arbeit richtig gestellt wurde[223], handelt es sich bei dem zuvor beschriebenen Produkt daher um 3-Hydroxyaminobuttersäure 31. Die Umsetzung von Hydroxylamin mit Crotonsäure nach der Originalvorschrift[222] und unter veränderten Reaktionsbedingungen ergab einen weißen Feststoff, der an Luft sehr rasch zerfließt und auch durch mehrmalige Kristallisation aus Ethanol oder Fällung aus Methanol/Ether nicht in reinem Zustand erhalten werden konnte. Im Felddesorptionsmassenspektrum treten neben den M+1 und M^+-Ionen bei m/e 120 beziehungsweise 119 weitere Ionen bei m/e 206 und 205 auf, die der Di-N-alkylierten Verbindung N-Hydroxy-3,3'-iminodibuttersäure zuzuordnen sind.

N-Hydroxyasparaginsäure 32 wurde bereits in der Literatur beschrieben[224-226]. Vasilev und Mikerin[224] erhielten 32 durch Umsetzung von Maleinsäure mit Distickstofftetroxid und anschließende Reduktion des gebildeten Oxims mit Zink und Salzsäure. Emery[225] beschreibt die enzymatische Bildung von 32 aus Fumarsäure und Hydroxylamin. 32 wird als äußerst instabil und nicht kristallisierbar beschrieben. Wegen der Verwendung von Distickstofftetroxid beziehungsweise des Enzyms erschienen diese Verfahren ungeeignet. Khan und Mitarbeiter[226] berichteten über die Synthese der N-Hydroxyasparaginsäure 32 durch direkte Umsetzung von Hydroxylamin mit Fumar- oder Maleinsäure. Diese Arbeit enthält jedoch keine detaillierte experimentelle Vorschrift, und Versuche zur Darstellung von 32 aus Hydroxylamin und Malein- beziehungsweise Fumarsäure schlugen fehl. Setzt man hingegen Malein- oder Fumarsäurediethylester mit Hydroxylamin in Ethanol um, so läßt sich der Diethylester der N-Hydroxyasparaginsäure in guten Ausbeuten isolieren. Anschließende alkalische Hydrolyse der Estergruppen liefert den gesuchten Komplexliganden 32. 32 ist relativ stabil in sauren Lösungen, während im alkalischen Bereich rasche

Zersetzung erfolgt. Beim Stehen an Luft erfolgt Zersetzung wahrscheinlich infolge einer Oxidation der Hydroxyaminogruppe.

Für die Darstellung der N-Hydroxy-3,3'-iminodipropionsäure 33 wurde zunächst die Umsetzung von Hydroxylamin mit 3-Brompropionsäure untersucht. Das Dialkylierungsprodukt 33 konnte jedoch nicht isoliert werden. Bei der direkten Umsetzung von Hydroxylamin mit Acrylsäure entsteht das 3:1 Addukt N,N-Bis[2-carboxylethyl]-3-hydroxyaminopropionsäurebetain 34, wie unabhängig von Brachtel und Jansen[227] gefunden und durch Röntgenstrukturanalyse belegt wurde. Das Betain 34 zersetzt sich außerordentlich rasch in wässriger Lösung. Durch Umsetzung von Hydroxylamin mit Acrylsäureethylester kann in guten Ausbeuten der Diethylester der N-Hydroxy-3,3'-iminodipropionsäure 32 isoliert werden[228]. Durch alkalische Hydrolyse des Esters ist die freie Säure 32 in über 70 % Ausbeute zugänglich. Auch 32 ist in wässriger Lösung nur mäßig stabil und zersetzt sich beim Stehen an Luft unter Braunfärbung.

7.2. Komplexbildung

Die Komplexbildung der N-Hydroxyaminocarbonsäuren 28-33 mit den Metallionen Cu^{2+}, Ni^{2+} und dem Vanadylkation VO^{2+} wurde durch potentiometrische Titrationen wie in Kapitel 5.1. beschrieben, untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 zusammengefaßt. Zusätzlich sind in Tabelle 17 einige Literaturwerte für die strukturanalogen Aminosäuren wiedergegeben. Ultraviolett- und Elektronenspinresonanzspektren der N-Hydroxyaminocarbonsäure-vanadylkomplexe konnten bisher aufgrund der auftretenden Redoxreaktionen nicht erhalten werden. Auch eine Isolierung dieser Komplexe war bisher nicht möglich.

Tab. 17: Logarithmus der Protonierungskonstanten $K_{n,H}$ (= $[H_nL]/[H][H_{n-1}L]$) verschiedener N-Hydroxyaminosäuren und Komplexbildungskonstanten K_n (= $[ML_n]/[L][ML_{n-1}]$) ihrer Komplexe, mit VO^{2+}, Cu^{2+} und Ni^{2+} (sofern nicht anders angegeben: T = 25°C, I = 0.1 (KNO_3)).

Ligand	H^+			VO^{2+}			Cu^{2+}		Ni^{2+}		
	log $K_{1,H}$	log $K_{2,H}$	log $K_{3,H}$	log K_1	log K_2	log K_3	log K_1	log K_2	log K_1	log K_2	log K_3
H_2N-O-CH_2-COOH 28	4.53	3.03		$\bar{n}_{max} < 0.15$[a]			5.02[b]		3.41[b]		
H_2N-CH_2-CH_2-COOH	10.16[c]	3.66[c]		8.34[d]			7.10[c]	5.40[c]	4.71[c]	3.41[c]	
HO-NH-CH_2-COOH 29	5.48	1.85		6.4	6.2	5.1	Cu^{2+}-Redukt.		3.7	3.1	
H_2N-CH_2-COOH	9.68[c]	2.47[c]		6.6[e]			8.46[c]	6.83[c]	5.94[c]	4.84[c]	
HO-N(CH_3)-CH_2-COOH 30	5.19	1.95		6	5	4	Cu^{2+}-Redukt.		4	3.3	
H_3C-NH-CH_2-COOH	10.01[f]	2.24[f]					7.94[f]	6.65[f]	5.50[f]	4.38[f]	
H_3C-CH(NHOH)-CH_2-COOH 31	6.04	3.56		Hydrolyse des VO^{2+}-Komplexes							
HOOC-CH_2-CH(NHOH)-COOH 32	5.86	3.64		7.24	5.4		6.54	4.3	6.07	5.3	3.3
HOOC-CH_2-CH(NH_2)-COOH	9.63[g]	3.71[g]	1.94[f]	8.40[i]	6.05[i]		8.57[k]	6.78[k]	7.14[g]	5.20[g]	
HON(CH_2CH_2COOH)$_2$ 33	5.60	3.87	2.60	5.8	4.2		7.3		4.7	4.6	

Fortsetzung der Tabelle 17

Ligand	H^+			VO^{2+}			Cu^{2+}		Ni^{2+}		
	log $K_{1,H}$	log $K_{2,H}$	log $K_{3,H}$	log K_1	log K_2	log K_3	log K_1	log K_2	log K_1	log K_2	log K_2
$HN(CH_2CH_2COOH)_2$	9.61[h]	4.11[h]					9.43[h]	3.68[h]	6.16[h]	3.77[h]	
HO $N^+(CH_2CH_2COOH)_2$ CH_2-CH_2COO^- 34	6.05	4.15	3.57	Der Ligand zerfällt							

a) $\bar{n}$ = mittlere Anzahl der Ligandatome je Metallatom; b) Literatur 229, T = 25°C; c) Literatur 233, I = 0.2 (KCl) T = 25°C; d) Literatur 127; e) siehe Text; f) Literatur 231, I = 0.1 ($NaClO_4$), T = 25°C; g) Literatur 232; h) Literatur 234, I = 0.1 (KCl), T = 30°C; i) Literatur 235; k) Literatur 236 I = 0.1 (KCl), T = 30°C.

Tabelle 17 zeigt zunächst, daß keiner der untersuchten Komplexliganden ähnlich stabile 1:2-Komplexe wie N-Hydroxyiminodiessigsäure (HIDE 6) und N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure (HIDP 4) bildet. Dies ist besonders bemerkenswert für die Verbindungen N-Hydroxyglycin 29 und H-Hydroxy-N-Methylglycin 30, die sich von HIDE 6 nur durch den Ersatz einer Carboxymethyl- beziehungsweise einer Carboxylgruppe durch ein Wasserstoffatom unterscheiden. Dies zeigt eindeutig, daß im Falle der VOL_2^{2-}-Komplexe (L = HIDE 6, HIDP 4) beide Carboxylgruppen der Liganden an der Komplexstabilisierung beteiligt sind.

Ein Vergleich der Protonierungskonstanten der Aminosäuren mit den entsprechenden N-hydroxylierten Verbindungen zeigt den erwarteten Gang. Der Ersatz eines Wasserstoffatoms am Aminostickstoff durch eine Hydroxylgruppe verringert die Baszität des Stickstoffatoms. Die entsprechenden Protonierungskonstanten unterscheiden sich bei fast allen untersuchten Verbindungen um etwa 4 logarithmische Einheiten, nur für N-Hydroxy-N-methylglycin (log $K_{1,H}$ = 5.19) und N-Methylglycin (log $K_{1,H}$ = 10.01) beträgt dieser Unterschied etwa 5 logarithmische Einheiten. Entsprechend der größeren Basizität sind die Komplexe der Aminosäuren mit den Metallionen Cu^{2+} und Ni^{2+} in der Regel stabiler als die der entsprechenden N-hydroxylierten Verbindungen. Typisch hierfür ist das Verhalten von N-Hydroxyasparaginsäure gegenüber dem Cu^{2+}-Ion. N-Hydroxyasparaginsäure bildet 1:1- und 1:2-Komplexe mit Cu^{2+}. Die Komplexbildungskonstanten sind log K_1 = 6.54 und log K_2 = 4.3. Die entsprechenden Werte für Asparaginsäure sind: log K_1 = 8.57 und log K_2 = 6.78. In diesem Zusammenhang ist die Bildung des 3:1-Komplexes von N-Hydroxyasparaginsäure mit den Ni^{2+}-Ion sehr ungewöhnlich.

Von besonderem Interesse ist die Komplexbildung mit dem Vanadylkation VO^{2+}. Ein Vergleich der Hydroxyaminocarbon-

säuren mit den strukturanalogen Aminosäuren ist schwierig, da nur für ß-Alanin, Glycin und Asparaginsäure Werte für die Komplexbildungskonstanten mit dem Vanadylkation in der Literatur angegeben sind. Die bereits bei sehr tiefen pH-Werten erfolgende Hydrolyse des Vanadylkations wurde von einigen Autoren vernachlässigt, was zu einer Fehlinterpretation der Meßdaten und damit zu völlig falschen Werten für die Komplexbildungskonstanten führt. So geben Chidambaram und Bhattacharya[127] für die Vanadylkomplexe des Glycins die Komplexbildungskonstanten log K_{ML} = 8.24 und log K_{ML_2} = 7.42 an. Eine Überprüfung der Messungen zeigt jedoch, daß die Komplexbildung und Metallhydrolyse gleichzeitig erfolgen. In Gegenwart eines zehnfachen Überschusses von Glycin wird nur ein kleiner Teil der Vanadylkationen komplexiert. Eine Analyse der Daten ergibt $K_1 < 10^{6.6}$. Die Bildung der $VO(Gly)_2$-Komplexe wird nicht beobachtet.

Als Vergleichssubstanz für Aminooxyessigsäure 28 wurde ß-Alanin gewählt, da sich bei beiden Verbindungen bei einer Koordination über die Amino- beziehungsweise Oxyamino- und Carboxylgruppe Chelatringe gleicher Ringgröße ausbilden. Ein Vergleich der Protonierungskonstanten (Aminooxyessigsäure log $K_{1,H}$ = 4.53, ß-Alanin log $K_{1,H}$ = 10.16) zeigt, daß die Einführung eines Sauerstoffatoms an Stelle der zur Aminogruppe α-ständigen Methylengruppe die Basizität noch stärker verringert als der Ersatz eines Wasserstoffatoms der Aminofunktion durch eine Hydroxylgruppe. Entsprechend ist Aminooxyessigsäure ein sehr viel schwächerer Komplexbildner als ß-Alanin. Dies zeigt sich bei allen untersuchten Metallionen. Aminooxyessigsäure bildet nur sehr schwache Komplexe mit dem Vanadylkation. Die maximale mittlere Zahl von Ligandatomen je Metallatom ($\bar{n}_{max}$) beträgt nur 0.15. Komplexbildungskonstanten können aus diesem Grund nicht angegeben werden.

Ein Vergleich der Hydroxyaminocarbonsäuren N-Hydroxyglycin 29 und N-Methyl-N-hydroxyglycin 30 mit den entsprechenden Aminosäuren Glycin und N-Methylglycin ist nur bedingt möglich, da im ersten Fall die Komplexbildungskonstanten mit Cu^{2+} infolge der auftretenden Metallreduktion nicht bestimmbar sind, und im zweiten Fall nur für Glycin die Komplexbildungskonstante mit dem Vanadylion VO^{2+} bekannt ist. Ein Vergleich der Werte für Ni^{2+} und VO^{2+} zeigt jedoch eine eindeutige Bevorzugung der N-Hydroxyaminosäuren für das Vanadylkation. Komplexe der Hydroxyaminoliganden mit Ni^{2+} sind infolge der geringeren Basizität des Stickstoffatoms sehr viel schwächer als die der strukturanalogen Aminosäuren. Das Verhalten gegenüber dem Vanadylkation ist umgekehrt. Während Glycin mit VO^{2+} nur sehr schwache 1:1-Komplexe bildet, werden mit N-Hydroxyglycin 29 und N-Methyl-N-Hydroxyglycin 30 die 1:1 VOL-, 1:2 VOL_2 und 1:3 VOL_3-Komplexe gebildet. Unter der Annahme, daß diese Liganden als zweizähnige Chelatliganden wirken, tritt für die 1:3-Komplexe eine Überschreitung der normalerweise für das Vanadylkation beobachteten Koordinationszahl von 5 ein. Dies ist eine bemerkenswerte Analogie zu den Vanadylkomplexen VOL_2 der N-Hydroxyaminodicarbonsäuren HIDE 6 und HIDP 4, in denen insgesamt sechs Donoratome der Liganden an der Komplexbildung beteiligt sind.

N-Hydroxyasparaginsäure zeigt eine, wenn auch nur sehr schwach ausgeprägte Bevorzugung des Vanadylkations. Während bei Asparaginsäure die Kupfer(II)- und Vanadylkomplexe von vergleichbarer Stabilität sind (log K_2 VO^{2+} = 6.05, log K_2 Cu^{2+} = 8.40, log K_1 VO^{2+} = 6.78 und log K_1 Cu^{2+} = 6.78), sind für N-Hydroxyasparaginsäure die Vanadylkomplexe stabiler (log K_2 VO^{2+} = 5.4, log K_2 Cu^{2+} = 4.3, log K_1 VO^{2+} = 7.24, log K_1 Cu^{2+} = 6.54). Ein direkter Vergleich der Vanadylkomplexe von Asparaginsäure und der N-hydroxylierten Verbindung zeigt jedoch, daß dieser Effekt nur sehr schwach ausgeprägt ist. Die Vanadylkomplexe der N-

Hydroxyverbindung sind um etwa eine logarithmische Einheit schwächer als die der stärker basischen Aminosäure.

Für N-Hydroxy-3,3'-iminodipropionsäure 33 ist kein Vergleich mit der analogen Aminoverbindung möglich, da die Komplexbildungskonstanten der Komplexe von 3,3'-Iminodipropionsäure mit dem Vanadylkation nicht bekannt sind.

Die erhaltenen Komplexbildungskonstanten zeigen eindeutig, daß für weitere N-Hydroxyaminosäuren eine besondere Affinität zum Vanadylkation VO^{2+} besteht, während für den Aminooxyliganden ein solches Verhalten nicht auftritt. Die Selektivität ist jedoch bei keinem der untersuchten Liganden so ausgeprägt wie bei N-Hydroxyimonodiessigsäure und N-Hydroxyiminodipropionsäure.

8. VANADIUM IN PILZEN

Frühere Untersuchungen über Vorkommen und Verteilung von Schwermetallen in höheren Pilzen bestätigten den außergewöhnlich hohen Vanadiumgehalt des Fliegenpilzes Amanita muscaria[10,237]. Dieses Phänomen schien jedoch ausschließlich auf diese Amanitaart beschränkt zu sein. In anderen nah verwandten mitteleuropäischen Amanitaarten wurden nur geringe Mengen an Vanadium gefunden. 1979 berichten Meisch, Reinle und Schmitt über die Bestimmung von Vanadium in einigen nordeuropäischen und nordamerikanischen Amanitaarten. Sie fanden dem Fliegenpilz vergleichbare Vanadiumgehalte in einigen Exemplaren von Amanita regalis aus Schweden und Finnland. A. regalis ist ein naher Verwandter von Amanita muscaria und wird bisweilen als eine Abart dieser Spezies eingeordnet. Deutlich höhere Vanadiumgehalte fanden sich in Amanita velatipes, einem nordamerikanischen Verwandten von Amanita pantherina[238]. Dies wirft die Frage auf, ob möglicherweise in diesen, wie auch vielleicht in anderen Pilzen ebenfalls Amavadin vorkommt. Zur Klärung dieser Frage wurde eine große Zahl von Pilzen untersucht. Bedauerlicherweise herrschte zum Zeitpunkt dieser Untersuchungen (Herbst 1985) in Mitteleuropa und Südfrankreich eine große Trockenheit. Neben wenigen Exemplaren von Amanita muscaria stand daher nur das vorhandene Herbarmaterial zur Verfügung.

Zunächst wurde in den Pilzen der Gesamtvanadiumgehalt bestimmt. Hierzu wurden Proben der getrockneten Pilze mit konzentrierter Salpetersäure bei 150°C aufgeschlossen, wobei in fast allen Fällen eine klare Lösung erhalten wurde. Der Vanadiumgehalt wurde durch Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt. Flammenphotometrie ist hierzu wegen der maximalen Empfindlichkeit von etwa 0.1 ppm und den geringen zur Verfügung stehenden Mengen nicht geeignet[239].

Mit der Graphitrohrofentechnik sind bis zu 1 ppb Vanadium in Lösungen nachweisbar. Die ausgeprägte Tendenz von Vanadium zur Bildung schwerflüchtiger Carbide macht allerdings die Verwendung pyrobeschichteter Graphitrohre unumgänglich[240]. Selbst mit diesen Graphitrohren treten jeweils nach etwa 50 Messungen merkliche Memoryeffekte auf. Die Ergebnisse der Vanadiumbestimmungen verschiedener Proben von Amanita muscaria finden sich in Tabelle 18. Tabelle 19 gibt einen Überblick über die Vanadiumgehalte der anderen untersuchten Amanitaarten.

Tab. 18: Vanadiumgehalt im Fliegenpilz Amanita muscaria (L. ex Fr.) Hooker in mg/kg Trockengewicht.

Fundort		
Schönbuch 1985	77±5	(H)
	85±2	(S)
	213±4	(K)
Schönbuch 1984	128±18	(H)
	94±4	(S + K)
Finnland 1985	85±6	(H)
	107±11	(S + K)
Massif Central/Frankreich 1983	36±2	(F)
Frankreich 1977	201±23	(F)
Yellow variant Michigan/USA	120±2	(H)
	218±13	(S + K)

H = Hut, S = Stiel, K = Knolle, F = gesamter Fruchtkörper

Tab. 19: Vanadiumgehalt in einigen Pilzen der Gattung Amanita in mg/kg Trockengewicht

Art	Fundort		
A. citrina (Schff.)	Schönbuch	1.9±0.6	(H)
S.F. Gray		1.2±0.7	(S+K)
A. citrina (Schff.)	Niederlande	< 1	(H)
S.F. Gray var. alba (Gill.)		< 1	(S+K)
A. citrina (Schff.)	Niederlande	< 1	(H)
S.F. Gray var. citrina		2.4±0.3	(S+K)
A. crocea (Quél) Singer	Wales, Great	< 1	(H)
	Britain	< 1	(S+K)
A. eliae (Quél)	-	< 1	(H)
		1.7±0.1	(S+K)
A. frostiana (Peck)	New Hampshire	1.4±0.8	(H)
	USA	1.2±0.2	(S+K)
"	"	< 1	(H)
		< 1	(S+K)
A. gemmata (Fr.) Gill	Niederlande	< 1	(H)
		< 1	(S+K)
A. gemmatoides		< 1	(H)
		1.4±0.4	(S+K)
A. hyperborea P. Karst	Finnland	< 1	(H)
		3.9±1.7	(S+K)
A. parcivolvata (Peck)	Alabama/USA	1.1±0.2	(H)
E.J. Gilb		6.1±0.9	(S+K)
A. regalis (Fr.)	Finnland	98±6	(H)
		122±7	(S+K)
A. rubescens (Pers. ex Fr.)		8.5±0.5	(H)
S.F. Gray	Niederlande	1.1±0.1	(S+K)

Fortsetzung der Tabelle 19

Art	Fundort		
A. rubescens (Pers. ex Fr.) S.F. Gray	Frankreich	< 0.5	(H)
	Frankreich	1.7±0.9	(H)
		4.5±0.8	(S)
A. velatipes Atk.	Michigan/USA	257±4	(H)
		377±20	(S+K)
A. wellsii (Murr.) Sacc.	Massachusetts	2.5±2.4	(H)
	USA	5.0±1.0	(S+K)
	Massachusetts	1.6±0.2	(H)
	USA	6.1±1.7	(S+K)

H = Hut, S = Stiel, K = Knolle

Der Vanadiumgehalt in Amanita muscaria ist außerordentlich starken Schwankungen unterworfen und variiert von 36 bis 220 mg/kg Trockengewicht. Eine bevorzugte Akkumulation in einem bestimmten Teil des Fruchtkörpers wird nicht beobachtet. Von den anderen untersuchten Spezies treten nur in A. regalis (98 (Hut) und 122 (Stiel + Knolle) mg V/kg Trockengewicht) und in A. velatipes (257 (Hut) und 377 (Stiel + Knolle) mg V/kg Trockengewicht) erhöhte Vanadiumgehalte auf. In allen anderen untersuchten Arten ist der Vanadiumgehalt wesentlich geringer. Die Ergebnisse stimmen gut mit den Werten von Meisch, Reinle und Schmitt[237,238] überein. Einen ersten Hinweis auf die Struktur der Vanadiumkomplexe in A. regalis und A. velatipes geben die Elektronenspinresonanzspektren. Elektronenspinresonanz-Spektroskopie ist eine sehr empfindliche Methode und wurde bereits früher für Untersuchungen an Amanita muscaria benutzt[23,230]. Teile

des Pilzes können sowohl im frischen, wie auch getrockneten Zustand direkt untersucht werden. Die Nachweisempfindlichkeit für getrocknetes Material liegt unter 5 mg V(IV)/kg. Elektronenspinresonanzspektren von getrockneten Teilen von A. muscaria, A. velatipes und A. regalis zeigt Abbildung 44. Die Spektren sind sehr ähnlich und die experimentellen Elektronenspinresonanzparamter sämtlicher vermessener Proben stimmen innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen völlig überein (vergleiche Tabelle 20). Proben von A.frostiana, A. hyperborea, A. rubescens und A. wellsii, die geringfügig erhöhte Vanadiumgehalte besitzen, wurden ebenfalls untersucht. Die Elektronenspinresonanzspektren geben jedoch keinen Hinweis auf das Vorliegen von paramagnetischen Vanadiumspezies.

Tab. 20: Elektronenspinresonanzparameter von synthetischen Amavadin und der Vanadium(IV)-Komplexe in einigen Pilzen. X-Band sämtliche Wert nicht korrigiert nach 2. Zuordnung.

Probe	$A_{\parallel}$ [G]	$g_{\parallel}$	$A_{\perp}$ [G]	$g_{\perp}$
Amavadin, synthetisch	170.0	1.929	51.6	1.990
A. muscaria	170.7	1.928	50.5	1.990
"	170.8	1.926	53.6	1.993
"	171.4	1.923	53.7	1.993
"	169.9	1.923	50.4	1.992
A. regalis (H)	169.3	1.929	52.1	1.992
" (S+K)	169.3	1.929	51.4	1.993
A. velatipes (H)	168.9	1.923	50.5	1.992
" (S+K)	170.0	1.923	49.2	1.993

H = Hut, S = Stiel, K = Knolle

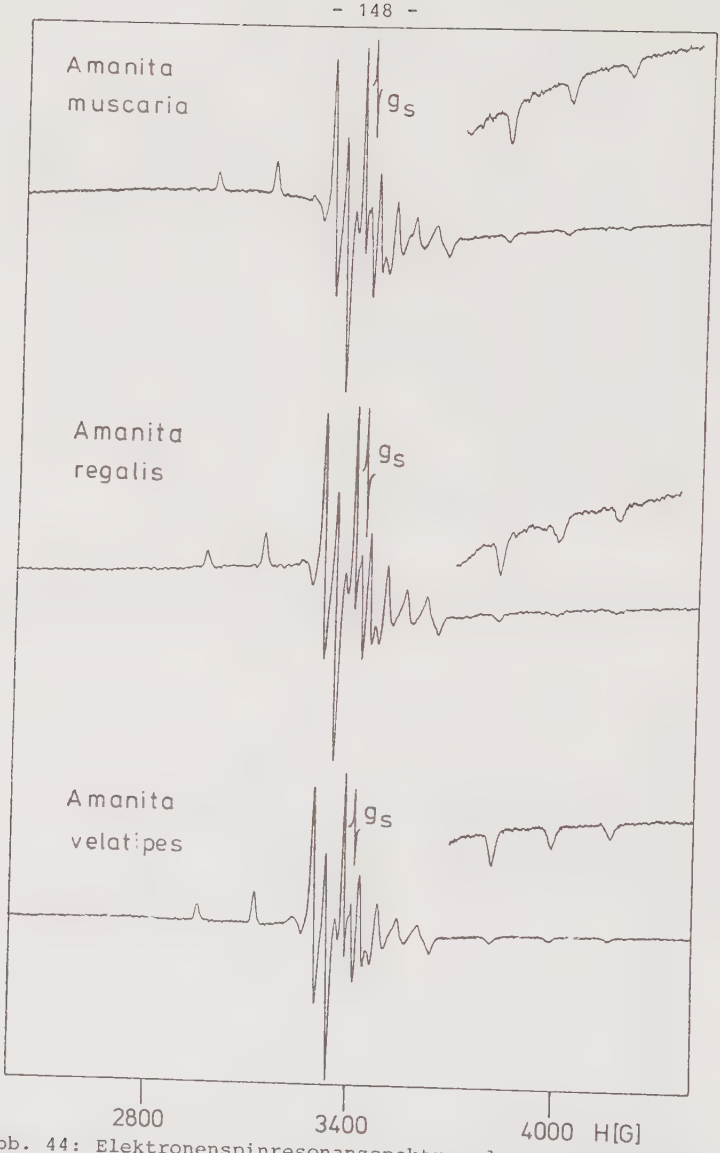


Abb. 44: Elektronenspinresonanzspektren der getrockneten Proben von A. muscaria, A. regalis und A. velatipes, X-Band, Modulationsfrequenz 25 KHz, Mikrowellenenergie 5mW, Modulationsamplitude 2G, T = 298 K.

Eine quantitative Bestimmung von Amavadin in dem untersuchten Pilzmaterial ist durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie möglich. Optimal für eine Extraktion aus der biologischen Matrix ist eine einstündige Extraktion mit Wasser. Nach Filtrieren über eine Baker C-18 Kartusche wird durch Zugabe von Wasser auf ein definiertes Volumen aufgefüllt und direkt injeziert. Ein typisches Chromatogramm zeigt Abbildung 45. Mittels eines Photodiodenarraydetektors ist eine Aufnahme der Ultraviolettspektren der einzelnen Peaks möglich. Die Quantifizierung erfolgt durch Einspritzen definierter Mengen und Integration des Amavadin-Peaks. Die Eichung erfolgte mit synthetischem Amavadin.

In allen untersuchten Proben von A. muscaria tritt nach 3 Minuten ein Peak auf. Die Retentionszeit und das Ultraviolettspektrum sind vollkommen mit den entsprechenden Daten einer Probe von synthetischem Amavadin identisch. Auch in Proben von A. regalis und A. velatipes tritt dieser Peak auf. Das Ultraviolettspektrum ist mit dem des Amavadins identisch, somit ist das Vorkommen von Amavadin in diesen Pilzen durch 2 unabhängige Untersuchungsmethoden abgesichert. In den Proben von A. rubescens, A. parcivolvata und A. wellsii, treten nach einer Retentionszeit von 7 Minuten mehrere sehr kleine Peaks auf, die aber nicht vollständig getrennt sind. Wegen des zu hohen Untergrundes und des nicht besonders charakteristischen Ultraviolettspektrums ist unklar, ob es sich hierbei um Amavadin handelt. Die Konzentration von Amavadin ist in diesen Pilzen aber sicher kleiner als 2 mg/kg Trockengewicht. Die Ergebnisse der quantitativen Messungen von A. muscaria, A. regalis und A. velatipes sind in Tabelle 21 zusammengestellt, zusätzlich sind in Tabelle 21 die Gesamtvanadiumgehalte aufgenommen, die durch Atomabsorption bestimmt wurden.

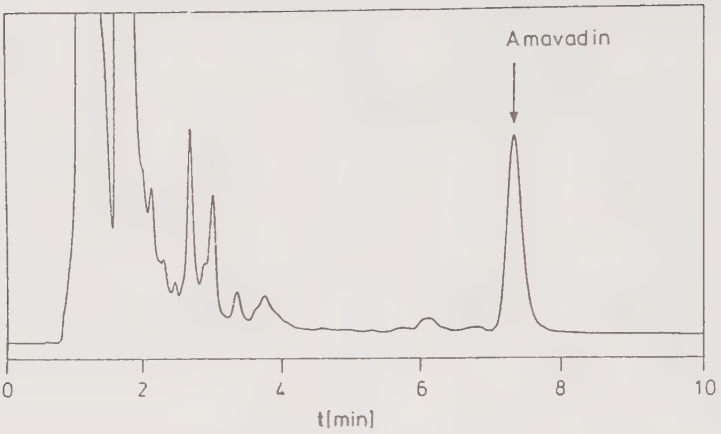


Abb. 45: Nachweis von Amavadin in einem Pilzextrakt aus Amanita muscaria mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Säule: Latek ODS-1, 5 µm 150 x 4 mm, Lösungsmittel: 80 % Acetonitril, 20 % 10 mM Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in Wasser. Fluß 1 ml/min, Druck 1700 psi, Temperatur 23°C, Detektion: UV-Absorption bei 235 nm.

Tab. 21: Amavadin- und Gesamtvanadiumgehalt in den Pilzen A. muscaria, A. regalis und A. velatipes

Art	Fundort	Teil	Amavadin[a] [mg/kg TG]	Vanadium[b] als Amavadin [mg/kg TG]	Gesamtvanadium[c] [mg/kg TG]
A. muscaria	Finnland	H	127	16	85
	1985	S+K	163	20	107
"	Schönbuch	H	119	15	77
	1985	S	143	17	85
		K	369	45	213
"	Michigan	H	135	16	120
yellow variant	USA	S+K	278	34	218
A. regalis	Finnland	H	147	18	98
	1966	S+K	202	15	122
A. velatipes	Michigan	H	195	24	257
	USA	S+K	457	56	377

TG = Trockengewicht
H = Hut, S = Stiel,
K = Knolle

a) bestimmt durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
b) berechnet aus dem Wert für Amavadin
c) bestimmt durch Atomabsorption

Bemerkenswert ist, daß das Vanadium, welches als Amavadin vorliegt, nur etwa 10-20 % des totalen Vanadiumgehaltes der Pilze ausmacht. Dies beruht möglicherweise auf einer unvollständigen Extraktion des Amavadins aus dem Pilzmaterial, kann aber auch darauf hindeuten, daß Vanadium in den untersuchten Pilzen, nicht ausschließlich in der Form von Amavadin vorliegt.

9. EXPERIMENTELLER TEIL

Für ihre Hilfe bei den experimentellen Arbeiten und die Aufnahme zahlreicher Spektren bin ich folgenden Damen und Herren zu Dank verpflichtet:

Prof. Dr. Krauß (AAS, ESR), Prof. Dr. Scheffler (ESR), Herr Andres (AAS), Herr Bartholomä (MS), Frau Lücke (IR), Herr Maier (NMR), Herr Marx, Saarberg Fernwärme AG (AAS), Frau Munari (CD), Herr Müller (NMR), Frau Nguyen (400 MHz NMR), Herr Nicholson (GC, GC/MS), Herr Paulus (HPLC), Herr Peters (GC/MS), Herr Schuler (ESR), Herr Wurmstich (Elementaranalyse).

9.1. Geräte

Atomabsorption: Perkin Elmer, Model 2238 mit HGA 400
CD: Dichrograph II, Roussel Jouan, Paris
Elementaranalyse: Carlo Erba, Model 1104
ESR: Varian E-Lien Century und Varian E 12
GC: Carlo Erba Fractovap 2101 und 2150, Dani 3900, alle Geräte mit Flammenionisationsdetektor und Wasserstoff als Trägergas. Integrator: Trilab Modell II
GC/MS: Varian MAT 112S mit Carlo Erba, Fractovap 2900
HPLC: Pumpe Waters M 6000 A, Detektor Waters Model 440. Hewlett-Packard 1084 B mit Diodenarraydetektor 1040 A
IR: Perkin Elmer 281B
NMR: Bruker WP 80, WH 90 und WH 400
MS: Varian Mat 711
Polarimetrie: Perkin Elmer, Polarimeter 241
UV: Lambda 5, Perkin Elmer
Fraktionssammler Isco Model 328, pH-Meter E 512 mit Impulsomat E 473 (Metrohm).

9.2. Chemikalien und Reagenzien

Aminosäuren:
D,L-Ala, D,L-Val, D,L-Leu, D,L-allo und D,L-threo Ile (Sigma), L-Ala, L-Val, L-Leu und L-Ile (Ajinomoto), D-Ala (Degussa)

Carbonsäuren:
Valerian-, Capron- und Caprylsäure (Henkel), Bromessig-, D,L-2-Brompropion- und D,L-2-Chlorbuttersäure (Fluka), D,L-2-Brombutter- und D,L-2-Chlorpropionsäure (Aldrich).

Iminodiessigsäure (Fluka) wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert, Chirasil-Val wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. E. Küsters. D_2O (Merck; Deuterierungsgrad 99.75 %), [^{15}N]-Hydroxylaminhydrochlorid (Amersham Buchler, 98 % Anreicherung), Lewatit-Ionenaustauscher (Bayer AG), Dowex-Ionenaustauscher, Sephadex G10 und G25 (Serva).

Lösungen von Hydroxylamin in Methanol oder Ethanol wurden durch Umsetzung von Hydroxylaminhydrochlorid mit dem entsprechenden Natriumalkoholat erhalten. Der Gehalt wurde titrimetrisch bestimmt[30].

Lösungen von Vanadylperchlorat wurden wie folgt hergestellt: Vanadylsulfat-5-hydrat (Merck) wird in Wasser gelöst und mit der stöchiometrischen Menge Natriumhydroxid versetzt. Das ausgefallene Vanadylhydroxid wird abzentrifugiert, so oft mit Wasser digeriert bis kein Sulfat mehr nachweisbar ist und anschließend mit Perchlorsäure (p.A. Merck) wieder in Lösung gebracht. Der Vanadylgehalt wird durch Titration mit 0.1 N $KMnO_4$/Ferroin bestimmt[247]. 0.100 molare Lösungen von $Ca(NO_3)_2$, $Co(NO_3)_2$, $Ni(NO_3)_2$, $Cu(NO_3)_2$, $Zn(NO_3)_2$, $Cd(NO_3)_2$ und $Al(NO_3)_3$ wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dipl.-Chem. M.

Räber, ETH Zürich. Standardisierte Lösungen der Komplexliganden wurden durch Einwiegen hergestellt. Der Gehalt wurde durch potentiometrische Titration überprüft. Die zu titrierenden Lösungen und die Lösungen für die UV-Messungen wurden durch Einwiegen entsprechender Standardlösungen hergestellt.

9.3. Synthese von Halogencarbonsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von α-Halogencarbonsäuren aus α-Aminocarbonsäuren[51]

0.100 Mol der Aminosäure wird in 6 N HCl (für α-Chlorcarbonsäuren) bzw. 6 N HBr (für α-Bromcarbonsäuren) gelöst und auf 0°C gekühlt. Innerhalb von 2.5 Stunden werden 11.0 g (0.160 mol) frisch gepulvertes Natriumnitrit so zugegeben, daß die Temperatur 0 bis 5°C beträgt. Nach beendeter Zugabe wird weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden 10 Stunden über Calciumchlorid getrocknet. Der Ether wird abdestilliert und der Rückstand fraktioniert oder kristallisiert.

Ausbeute: 20-51 % d.Th. für α-Chlorcarbonsäuren
60-75 % d.Th. für α-Bromcarbonsäuren

L-α-Chlorpropionsäure aus L-Alanin

Sdp. 125-130°C/80 Torr $[\alpha]_D^{20} = -14.1$ (in Substanz).
(Lit.[51] $[\alpha]_D^{25} = -14.6$ (in Substanz))

IR (Film): 3100 und 2650 (OH), 2990 (CH) und 1730 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.70 (d, J = 7.0 Hz; 3 H, $C\underline{H}_3$-CH), 4.42 (q, J = 7.0 Hz; 1H, CH_3-C$\underline{H}$), 10.64 (s; 1H, O$\underline{H}$).

$C_3H_5ClO_2$ (108.52): Ber. C 33.20 H 4.64 Cl 32.67
Gef. C 33.45 H 4.48 Cl 32.92.

D,L-2-Chlorvaleriansäure aus D,L-Norvalin

Sdp. 133-135°C/30 Torr

IR (Film): 3100 und 2600 (OH), 2960 und 2880 (CH), 1720 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.2 (C-5), 19.2 (C-4), 36.7 (C-3), 56.8 (C-2), 175.8 (C-1).

$C_5H_9ClO_2$ (136.58): Ber. C 43.97 H 6.64 Cl 25.96
Gef. C 43.71 H 6.82 Cl 25.71

2-Chlorisovaleriansäure aus Valin

Sdp. 48-50°C/1.5 Torr L-(2S)- : $[\alpha]_D^{25}$ = -1.15 (in Substanz)

IR (Film): 3100 und 2600 (OH), 2970 (CH), 1720 cm^{-1} CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 17.8 und 19.6 ($\underline{C}H_3$), 32.5 ($\underline{C}H(CH_3)_2$), 63.9 ($\underline{C}HCl$), 175.3 ($\underline{C}O$).

$C_5H_9ClO_2$ (136.58): Ber. C 43.97 H 6.64 Cl 25.96
Gef. C 43.78 H 6.81 Cl 25.79.

D,L-2-Chlorisocapronsäure aus D,L-Leucin

Sdp. 78-80°C/1 Torr

IR (Film): 3050 und 2700 (OH), 2980 (CH), 1740 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 21.3, 22.5 und 25.2 (C-4, C-5, $\underline{C}H_3$), 43.4 (C-3), 55.6 (C-2), 175.8 (C-1).

$C_6H_{11}ClO_2$ (150.61): Ber. C 47.85 H 7.36 Cl 23.54
Gef. C 48.04 H 7.39 Cl 23.30.

2-Chlor-3-methylvaleriansäure aus Isoleucin

Sdp. 81-84°C/15 Torr; (2S,3S)- : $[\alpha]_D^{25}$ = -4.00 (in Substanz).

IR (Film): 3050 und 2700 (OH), 2980 (CH), 1730 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$; die Allo- und Threoform zeigen geringfügig verschiedene δ-Werte): δ = 10.8 und 11.3 (C-5), 14.5 und 15.8 ($\underline{C}H_3$), 24.8 und 26.6 (C-4), 38.6 und 38.8 (C-3), 62.5 und 62.6 (C-2), 175.5 (C-1).

$C_6H_{11}ClO_2$ (150.61): Ber. C 47.85 H 7.36 Cl 23.54
Gef. C 47.59 H 7.27 Cl 23.43.

D,L-2-Chlorphenylessigsäure aus D,L-Phenylglycin

Schmp. 75-76°C (aus Petrolether 60-90)

IR (KBr): 3400 und 3050 (OH), 1728 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 58.6 (C-2), 127.9, 128.9, 129.5 und 134.9 (Aryl-$\underline{C}$), 174.4 (C-1).

$C_8H_7ClO_2$ (170.60): Ber. C 56.33 H 4.14 Cl 20.78
Gef. C 56.17 H 4.03 Cl 20.62.

L-2-Brompropionsäure aus L-Alanin

Sdp. 80°C/4.5 Torr, $[\alpha]_D^{20}$ = -26.78 (in Substanz)

IR (Film): 3050 (OH), 1720 cm^{-1} (CO)

^1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.81 (d, J = 7.0 Hz; 3H, $\underline{CH}_3$-CH), 4.37 (q, J = 7.0 Hz; 1H, CH_3-$\underline{CH}$), 11.71 (s, 1H, $\underline{OH}$).

$C_3H_5BrO_2$ (152.98): Ber. C 23.55 H 3.29 Br 52.23
Gef. C 23.29 H 3.47 Br 52.06.

2-Bromisovaleriansäure aus Valin

Sdp. 82°C/0.03 Torr; L-(2S)-: $[\alpha]_D^{25}$ = -16.6 (c = 4, Toluol)

IR (Film): 3000 und 2650 (OH), 2960(CH), 1720 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 19.7 und 20.0 (C-4, $\underline{C}H_3$), 32.1 (C-3), 64.6 (C-2), 175.3 (C-1).

$C_5H_9BrO_2$ (181.03): Ber. C 33.17 H 5.01 Br 44.14
Gef. C 33.36 H 4.90 Br 43.81.

2-Bromisocapronsäure aus Leucin

Sdp. 78-80°C/1 Torr; L-(2S)-: α_D^{20} = -52.5 (l = 10 cm, in Substanz)

IR (Film): 3000 und 2600(OH),2960,2930 und 2880(CH),1720 cm^{-1} (CO)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ= 21.3 und 22.5 (C-5, $\underline{C}H_3$), 25.2 (C-4), 43.4 (C-3), 55.6 (C-2), 175.8 (C-1).

$C_6H_{11}BrO_2$ (195.06): Ber. C 36.95 H 5.68 Br 40.96
Gef. C 36.33 H 5.89 Br 40.48.

2-Brom-3-methylvaleriansäure aus Isoleucin

Sdp. 68°C/0.01 Torr; (2S,3S)-: $[\alpha]_D^{25}$ = -16.6 (c=4, Toluol)

IR (Film):3000 und 2650(OH),2970,2935 und 2880(CH),1710 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$; die Allo- und Threoform zeigen geringe Unterschiede in den δ-Werten): δ = 10.6 und 11.3 (C-5), 16.2 ($\underline{C}H_3$), 26.2 und 27.2 (C-4), 38.1 (C-3), 52.5 und 53.4 (C-2), 175.3 (C-1).

$C_6H_{11}BrO_2$ (195.06): Ber. C 36.95 H 5.68 Br 40.96
Gef. C 37.17 H 5.86 Br 40.89.

D,L-2-Bromvaleriansäure, D,L-2-Bromcapronsäure und D,L-2-Bromcaprylsäure wurden nach der Vorschrift von D.N. Harpp und Mitarbeitern[241] durch α-Bromierung der entsprechenden Säurechloride mit N-Bromsuccinimid erhalten.

D,L-2-Bromvaleriansäure

IR(Film): 3100 und 2600 (OH), 2980 (CH), 1730 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.2 (C-5), 20.4 (C-4), 36.5 (C-3), 45.1 (C-2), 175.8 (C-1).

$C_5H_9BrO_2$ (181.03): Ber. C 33.17 H 5.01 Br 44.14
Gef. C 33.35 H 5.26 Br 44.48.

D,L-2-Bromcapronsäure

IR (Film): 3120 und 2600 (OH), 2980 (CH), 1725 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.7 (C-6), 22.0 (C-5), 29.3 (C-4), 34.4 (C-3), 45.4 (C-2), 175.8 (C-1).

$C_6H_{11}BrO_2$ (195.06): Ber. C 36.95 H 5.68 Br 40.96
Gef. C 37.06 H 5.88 Br 40.77.

D,L-2-Bromcaprylsäure

IR (Film): 3100 und 2650 (OH), 2980 (CH), 1730 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.8 (C-8), 22.4(C-7), 27.0(C-6), 28.4(C-5), 31.4(C-4), 34.6(C-3), 45.3(C-2), 176.1(C-1).

$C_8H_{15}BrO_2$ (223.11): Ber. C 43.07 H 6.78 Br 35.81
Gef. C 43.06 H 6.98 Br 35.54.

D,L-2-Brom-tert-butylessigsäure

wurde nach A.H. Homeyer und Mitarbeitern[242] durch α-Bromierung von tert-Butylessigsäure mit elementarem Brom erhalten.

Schmp. 72-73°C (Lit.[242]: 72-73°C).

IR (KBr): 3420, 3100 und 2900 (OH), 2970 (CH), 1715 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 26.9 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 34.4 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 57.7 ($\underline{C}HBr$), 175.2 ($\underline{C}O$).

$C_6H_{11}BrO_2$ (195.06): Ber. C 36.95 H 5.68 Br 40.96
Gef. C 37.15 H 5.76 Br 40.74.

D,L-2-Bromphenylessigsäure

wurde nach J.M. Bruce und F.U. Sutcliff[243] dargestellt durch Umsetzung von D,L-Mandelsäure mit Bromwasserstoffsäure.

Schmp. 69-70°C (Lit.[243]: 68-69°C).

IR (KBr): 3400, 3040 und 2650 (OH), 1720 cm^{-1} (CO).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 46.0 (C-2), 128.7, 128.9, 129.5 und 134.9 (Aryl-$\underline{C}$), 178.4 (C-1).

$C_8H_7BrO_2$ (215.05): Ber. C 44.68 H 3.28 Br 37.16
Gef. C 44.79 H 3.35 Br 36.87.

D,L-2-Jodpropionsäure wurde nach Abderhalden und Guggenheim[244] aus D,L-2-Brompropionsäure durch Halogenaustausch dargestellt. Die analoge Umsetzung von D,L-2-Brombuttersäure ergibt D,L-2-Jodbuttersäure.

D,L-2-Jodpropionsäure

Schmp. 37°C (Lit.[244]: 45.5°C)

IR(KBr): 3000 (OH), 1710 cm^{-1} (C=O)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.94 (d, J = 6.8 Hz; 3H, $C\underline{H}_3$), 4.49 (q, J = 6.8 Hz, 1H, C$\underline{H}$), 11.64 (s, 1H, O$\underline{H}$).

$C_3H_5JO_2$ (199.98): Ber. C 18.02 H 2.52 J 63.46
Gef. C 18.39 H 2.65 J 63.84.

D,L-2-Jodbuttersäure

Ausbeute: 83 % d.Th., Schmp. 37°C.

IR (KBr): 3000 (OH), 2970 (CH), 1705 cm^{-1} (CO)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $C\underline{H}_3$), 1.99 (dt, 2H, $C\underline{H}_2$), 4.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H, C$\underline{H}$J), 10.03 (s, 1H, O$\underline{H}$).

$C_4H_7JO_2$ (214.00): Ber. C 22.45 H 3.30 J 59.30
Gef. C 22.61 H 3.42 J 59.75.

3-Chlorbuttersäure wurde nach K. Takamara und Mitarbeitern[245] durch Addition von Chlorwasserstoff an Crotonsäure erhalten. Die analoge Umsetzung mit Bromwasserstoff ergibt 3-Brombuttersäure.

D,L-3-Chlorbuttersäure

Sdp. 95°C/10 Torr (Lit.[245]: 106°C/16 Torr)

IR(Film): 3000 (OH), 2990 und 2940 (C-H), 1715 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $C\underline{H}_3$), 2.77 (d, J = 7 Hz, 2H, $C\underline{H}_2$), 4.38 (tq, 1H, C$\underline{H}$Cl), 11.14 (s, 1H, O$\underline{H}$).

$C_4H_7ClO_2$ (122.55): Ber. C 39.20 H 5.76 Cl 28.93
Gef. C 38.93 H 5.51 Cl 29.21.

D,L-3-Brombuttersäure

Sdp. 80-82°C/1.3 Torr

IR (Film): 3000 (OH), 1720 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H, $C\underline{H}_3$), 2.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H, $C\underline{H}_2$), 4.41 (tq, 1H, $C\underline{H}Br$), 10.46 (s, 1H, $O\underline{H}$).

$C_4H_7BrO_2$ (167.00): Ber. C 28.77 H 4.23 Br 47.85
Gef. C 28.52 H 3.98 Br 48.07.

3-S-Chlorbuttersäure[75]

4.00 g (32.6 mM) D,L-2-Chlorbuttersäure und 13.0 g (40.1 mM) Chinin werden in 20 ml Methanol gelöst. Nach der Zugabe von 20 ml Wasser wird die Lösung auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingeengt. Die Lösung wird 20 Stunden bei 4°C belassen. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, getrocknet und in 30 ml Methanol gelöst. Es wird Wasser bis zu einer beginnenden Trübung zugesetzt und 20 Stunden bei 4°C belassen. Das Salz wird abgesaugt und die gesamte Prozedur noch einmal wiederholt. Das erhaltene Salz wird in Wasser suspendiert und mit Salzsäure stark angesäuert. Die wäßrige Lösung wird dreimal mit Ether extrahiert; die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen und der Ether abdestilliert.
Ausbeute 1.2 g (98 mM) = 60 % d.Th.

Das IR-Spektrum ist völlig identisch mit einer Probe der razemischen Säure. $[\alpha]_D^{20}$ = +8.32 (c = 13.94 in Toluol), $[\alpha]_D^{20}$ = +4.1 (c = 7.9 in Wasser) (Lit.[76] $[\alpha]_D^{20}$ = +44.5 (c = 10 in Wasser)). Die erhaltene Säure enthielt 62 % des

3-S-Antipoden (nach Gaschromatographie des N-tert-butyl-amides an Chirasil-Val).

9.4. Synthese der Komplexliganden

D(2R,2'R)-2,2'-Iminodipropionsäure

4.50 ml (7.64 g, 50 mM) L-2-Brompropionsäure und 6.28 g (50 mM) D-Alaninhydrochlorid werden in 150 ml Wasser suspendiert. Es wird portionsweise mit 23.32 g (0.22 mol) Natriumcarbonat versetzt und 48 Stunden bei 60°C gerührt. Die Lösung wird mit 6 N HCl angesäuert, das Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und an einem Kationenaustauscher chromatographiert (Dowex 50 WX 8, H^+-Form, Säule 2.5 x 40 cm; Elution: 0.2 N NaOH). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert.
Ausbeute: 1.60 g (9.93 mM) = 19.9 % d.Th.
Schmp. 230°C (Zers.) (Lit.[27] 242°C (Zers.)).
$[\alpha]_D^{20}$ = -14.4° (c = 1 in Wasser), Lit.[27] $[\alpha]_D^{11}$ = -11.0° (in Wasser, keine Konzentrationsangabe).

IR (KBr): 3420 (OH), 3020 (C-H), 2800 (OH und NH), 1735 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR (D_2O): δ = 1.48 (d, J = 7.3 Hz; 6H, CH-C$\underline{H}_3$), 3.87 (q, J = 7.3 Hz; 2H, C$\underline{H}$-CH_3).

$C_6H_{11}NO_4$ (161.16): Ber. C 44.72 H 6.88 N 8.69
Gef. C 44.75 H 7.04 N 8.69.

Ein Gemisch der Mesoform und des Razemats wird durch analoge Umsetzung von D,L-Alanin mit D,L-2-Brompropionsäure erhalten.
Schmp. 252-255°C (Zers.)
meso(2S,2'R)-2,2'-Iminodipropionsäure:

^{1}H-NMR (D_2O): δ = 1.46 (d, J = 7.3 Hz; 6H, C$\underline{H}_3$-CH), 3.83 (q, J = 7.3 Hz; 2H, CH_3-C$\underline{H}$).

N-Hydroxyiminodiessigsäure

6.95 g (0.100 mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 34.7 g (0.250 mol) Bromessigsäure werden in 200 ml Wasser gelöst. Durch automatische Zugabe einer 10 %igen wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid wird ein pH von 7 eingestellt und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Salzsäure wird pH 4 eingestellt und mit einer Lösung von 21.35 g (0.100 mol) Zinkacetatdihydrat in 200 ml Wasser versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird der ausgefallene Zinkkomplex abgesaugt und über Diphosphorpentoxid getrocknet.
Ausbeute: 12.1 g (56.7 mMol) = 56.7 % d.Th.
Schmp. $>$ 250°C

IR (KBr): 3420 und 3240 (OH), 2930 (CH), 1655 und 1580 cm^{-1} (CO).

$C_4H_5NO_5Zn$ (212.46): Ber. C 22.61 H 2.37 N 6.59 Zn 30.77
Gef. C 22.59 H 2.50 N 6.38 Zn 29.20.

Zink wird bestimmt durch Lösen des Komplexes in konzentrierter Salpetersäure und anschließende Titration mit Ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure[30].

Ionenaustauschchromatographie:

3.00 g (14.1 mM) des Zinkkomplexes der obigen Reaktion werden in 25 ml Wasser suspendiert. Durch tropfenweise Zugabe von konzentrierter Salzsäure wird eine klare Lösung erhalten. Die Chromatographie erfolgt an einem stark sauren Kationenaustauscher (Lewatit S100, H^+-Form, Säule 2.5 x 30 cm; Elution: 0.2 N NaOH). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt, auf 100 ml konzentriert und lyophilisiert.
Ausbeute: 1.66 g (11.4 mMol) = 81 % d.Th.
Schmp. 136°C (Zers.).

IR (KBr): 3420, 3240 und 2500 (NH, OH), 2930 (CH), 1720 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR (D_2O): δ = 3.85 (s).

FD-MS: m/e = 150 (100 %, M+1), 149 (19 %, M^+).

L-(2S,2'S)-N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure

Analog zu der Darstellung von N-Hydroxyiminodiessigsäure werden 3.48 g (0.050 mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 22.95 g (0.150 mol) D-2-Brompropionsäure in 100 ml Wasser 24 Stunden bei pH 7 und 40°C gerührt. Durch Zugabe von Zinkacetatdihydrat wird der Zinkkomplex ausgefällt.

Ausbeute: 6.7 g (27.9 mMol) = 55.7 % d.Th.

Schmp. > 250°C

IR (KBr): 3420 und 3200 (OH), 2950 (CH), 1660 cm^{-1} (CO).

$C_6H_9NO_5Zn$ (240.52): Ber. C 29.96 H 3.77 N 5.82 Zn 27.18
Gef. C 29.66 H 3.84 N 5.72 Zn 26.50.

Durch Ionenaustauschchromatographie wie für N-Hydroxyiminodiessigsäure beschrieben wird der metallfreie Komplexligand erhalten.

Schmp. 145°C (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$ = -25.8° (c=1, Wasser) (nicht korrigiert, 9 % meso-Isomer enthaltend).

IR (KBr): 3410, 2950 und 2550 (NH,OH), 2995 und 2950 (CH), 1740 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR (D_2O): δ = 1.43 (d, J = 7 Hz; 6H, $C\underline{H}_3$-CH), 4.05 (q, J = 7 Hz; 2H, CH_3-$C\underline{H}$).

FD-MS: m/e = 178 (100 %, M+1), 177 (49 %, M^+).

$C_6H_{11}NO_5$ (177.16): Ber. C 40.45 H 6.79 N 7.86
Gef. C 40.27 H 6.58 N 7.68.

Durch analoge Umsetzung von D,L-2-Brompropionsäure und Hydroxylamin wird ein Gemisch des Razemats und der meso-N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure erhalten. Die meso-Form

zeigt geringfügig andere Verschiebungen im ^{1}H-NMR-Spektrum.

meso-N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure:

^{1}H-NMR (D_2O): δ = 1.46 (d, J = 7 Hz; 6H, $C\underline{H}_3$-CH), 4.12 (q, J = 7 Hz; 2H, CH_3-C$\underline{H}$).

Acetonoxim[246]

139 g (2 mol) Hydroxylaminhydrochlorid werden mit 212 g (2 mol) Natriumbicarbonat in Form einer 10 %igen wäßrigen Lösung versetzt. Nach der Zugabe von 116 g (2 mol) Aceton wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird 5 mal mit Ether extrahiert. Der Ether wird abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

Ausbeute: 75 g (1.03 Mol) = 51.3 % d.Th.

Sdp. 134.8°C/730 Torr (Lit.[246] 135°C/760 Torr)

Schmp. 59.5°C (Lit.[246] 60°C)

IR (KBr): 3350, 3200, 3130 und 2900 (OH), 1678 cm^{-1} (C=N).

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.84 (s).

o-(Carboxymethyl)-acetonoxim[211]

147.2 g (1.06 mol) Bromessigsäure und 120 g Eis werden unter Kühlung mit 42.4 g Natriumhydroxid in Form einer 10 %igen wäßrigen Lösung und weiteren 120 g Eis versetzt. 70.2 g (0.961 mol) Acetonoxim und weitere 42.4 g Natriumhydroxid (10 %ige wäßrige Lösung) werden unter Kühlung so zugegeben, daß die Temperatur 20°C nicht übersteigt. Die Reaktionslösung wird während 3 bis 4 Stunden tropfenweise durch einen dampfbeheizten Liebigkühler (Ø 10 mm, Länge 75 cm, Neigungswinkel 20°) geleitet und in einer eisgekühlten Vorlage aufgefangen. Die erhaltene Lösung wird 3 mal mit Ether extrahiert. Die Etherphasen werden verworfen. Die wäßrige Lösung wird unter Kühlung (T$<$15°C !)

mit 120 ml 10 N HCl versetzt, mit Natriumchlorid gesättigt und erschöpfend mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Der Ether wird abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.
Ausbeute: 55.3 g (0.422 mol) = 43.9 % d.Th.
Sdp. 73°C/0.4 Torr (Lit.[217] 95-97°C/1 Torr)
Schmp. 75°C (Lit.[217] 76°C)
IR (KBr): 2950 (OH), 2960 und 2920 (CH), 1730 cm^{-1} (CO), 1645 cm^{-1} (CN).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.87 und 1.91 (s; 6H, $C\underline{H}_3$), 4.58 (s; 2H, $C\underline{H}_2$), 9.17 (s; 1H, $O\underline{H}$).

$C_5H_9NO_3$ (131.13): Ber. C 45.80 H 6.92 N 10.68
Gef. C 45.47 H 6.73 N 10.86.

Aminooxyessigsäurehemihydrochlorid[211]

54.7 g (0.417 mol) O-(Carboxymethyl)-acetonoxim werden in 270 ml Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 0.5 mg Hydrochinon und 270 ml 10 N HCl wird so lange Wasserdampf destilliert bis kein Aceton mehr übergeht. Die verbleibende Lösung wird auf 70 ml eingeengt und mit 110 ml Isopropanol versetzt. Das ausgefallene Produkt wird aus Wasser/Isopropanol umkristallisiert.
Ausbeute: 21.1 g (0.193 mol) = 46 % d.Th.
Schmp. 151°C (Zers.) (Lit.[211] 152-153°C)
IR (KBr): 3400 und 2900 (OH), 2970 (CH), 1740 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR (D_2O): δ = 4.47 (s, $C\underline{H}_2$).

$C_2H_{5.5}NO_3Cl_{0.5}$ (109.30): Ber. C 21.98 H 5.07 N 12.82 Cl 16.22
Gef. C 21.93 H 5.13 N 12.74 Cl 16.40.

Z-Benzaldehydoxim[220]

53.1 g (0.500 mol) Benzaldehyd und 50.0 g (1.25 mol) Natriumhydroxid werden in 150 ml Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 36.1 g (0.520 mol) Hydroxylaminhydrochlorid steigt die Temperatur auf 70°C und es wird eine klare Lösung erhalten. Die Lösung wird auf 30°C gekühlt und anschließend Kohlendioxid eingeleitet bis ein pH-Wert von 10 erreicht wird. Das ausgeschiedene E-Benzaldehydoxim wird mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen über Natriumsulfat getrocknet und der Ether abrotiert. Das rohe E-Benzaldehydoxim wird in 200 ml Toluol gelöst und zum Sieden erhitzt. Das Heizbad wird entfernt und in die Lösung wird im kräftigen Strom Chlorwasserstoff eingeleitet bis die Temperatur auf 50°C gesunken ist. Die Lösung wird auf 10°C gekühlt. Das ausgefallene Z-Benzaldehydoximhydrochlorid wird abgesaugt und mit Toluol und n-Hexan gewaschen. 500 ml Ether und 40.0 g (1.00 mol) Natriumhydroxid werden unter kräftigem Rühren auf 10°C gekühlt. Das Hydrochlorid wird zugegeben und sobald die Lösung klar ist, werden 100 g Ammoniumchlorid in 375 ml Wasser zugegeben. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hat, wird die Etherphase abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Ether abrotiert. Der Rückstand wird mit 75 ml n-Hexan digeriert und das n-Hexan abrotiert. Dieser Vorgang wird noch einmal wiederholt. Schließlich wird mit 75 ml n-Hexan versetzt, das Z-Benzaldehydoxim abfiltriert und gründlich mit n-Hexan gewaschen.

Ausbeute: 50.2 g (0.414 mol) = 82.9 % d.Th.
Schmp. 130°C (Lit.[220] 129.5-130°C)
IR (KBr): 3200 und 2850 (OH), 3060 und 3020 (CH), 1650 cm^{-1} (C=N).

C_7H_7NO (121.14): Ber. C 69.41 H 5.82 N 11.56
Gef. C 69.68 H 6.14 N 11.87.

N-(Benzyliden)glycin-N-oxid (Benzaldehyd-N-carboxymethylnitron)[218]

Zu einer Lösung von 11.4 g (0.496 mol) Natrium in 900 ml abs. Ethanol werden 30 g (0.248 mol) Z-Benzaldehydoxim zugesetzt. Zu der klaren Lösung werden 42.0 g (0.278 mol) Bromessigsäure zugesetzt und die Reaktionsmischung gerührt bis ein zuvor angefeuchtetes pH-Papier pH 7 anzeigt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 300 ml 1 N HCl angesäuert. Das Produkt wird abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und aus 50 %igem Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 31.1 g (0.174 mol) = 70 % d.Th.
Schmp. 177°C (Zers.) (Lit.[218] 178-179°C).

IR(KBr): 3420 (OH), 3062 und 2995 (CH), 1720 (CO) und 1618 cm^{-1} (C=N).

$C_9H_9NO_3$ (179.18): Ber. C 60.33 H 5.06 N 7.82
Gef. C 60.62 H 5.20 N 7.81.

N-Hydroxyglycin[218]

Eine Lösung von 49.0 g (0.273 mol) Benzaldehyd-N-carboxymethylnitron in 350 ml 10 N HCl wird unter Rühren 4 Minuten auf 100-105°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird zur Trockene abrotiert und der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen (evtl. vorhandener Benzaldehyd wird durch Ausethern entfernt). Durch Zugabe von konz. Ammoniak wird pH 6 eingestellt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Umkristallisation aus wäßrigem Ethanol, wie in der Literatur[218] angegeben, führt zu starken Substanzverlusten und Produkten geringerer Reinheit.
Ausbeute: 13.4 g (0.147 mol) = 53.9 % d.Th.
Schmp. 138°C (Zers.) (Lit.[218] 139°C).

IR(KBr): 3420, 3100 und 2650 (OH), 3000 (CH), 1720 cm^{-1} (CO).

FD-MS: m/e = 92 (19 %, M+1), 91 (100 %, M^+).

$C_2H_5NO_3$ (91.07): Ber. C 26.37 H 5.53 N 15.38
Gef. C 26.66 H 5.71 N 15.47.

N-Hydroxy-N-methylglycin

8.36 g (0.100 mol) N-Methylhydroxylaminhydrochlorid und 16.7 g (0.120 mol) Bromessigsäure werden in 200 ml Wasser gelöst. Durch automatische Zugabe einer 10 %igen Natriumhydroxidlösung wird 7 Stunden bei pH 7 gerührt (Raumtemperatur). Mit 10 N HCl wird pH 5.5 eingestellt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit destilliertem Methanol extrahiert. Die vereinigten Methanolphasen werden einrotiert, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und an einem stark sauren Ionenaustauscher chromatographiert (Lewatit S100, H^+-Form, Säule 2.5 x 30 cm; Elution: 0.2 N NaOH). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert.
Ausbeute: 4.62 g (44.0 mM) = 44.0 % d.Th.
Schmp. 112-115°C (Zers.)

IR (KBr): 3400 (OH), 2960 (CH), 1595 cm^{-1} (CO)

^{1}H-NMR (D_2O): δ = 2.67 (s, 3H; N-$C\underline{H}_3$), 3.41 (s; 2H, $C\underline{H}_2$).

FD-MS: m/e = 106 (18 %, M+1), 105 (100 %, M^+).

$C_3H_7NO_3$ (105.09): Ber. C 34.29 H 6.71 N 13.33
Gef. C 34.31 H 6.84 N 13.20.

D,L-3-(Hydroxyamino)-buttersäure

8.61 g (0.100 mol) Crotonsäure und 0.100 mol Hydroxylamin (aus Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumethanolat) werden in 125 ml absolutem Ethanol 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der

Rückstand aus Ethanol und anschließend aus Methanol/Ether umkristallisiert.
Ausbeute: 8.30 g (69.7 mM) = 69.7 % d.Th. eines weißen an Luft zerfließenden Feststoffes.

Die Substanz war nicht völlig rein. Auch durch weitere Kristallisation oder Säulenchromatographie an einem stark sauren Ionenaustauscher konnte keine vollständige Reinigung erzielt werden.

^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): δ = 1.29 (d, J = 8.0 Hz; 3H, $C\underline{H}_3$), $-C\underline{H}_2-C\underline{H}(NHOH)-$, ABX-System, der X-Teil ist durch die Protonen der Methylgruppe weiter aufgespalten ($\delta_A \approx 2.5$, $\delta_B \approx 2.6$, δ_X = 3.71).

FD-MS: m/e = 206 (36 %, Verunreinigung), 188 (26 %, Verunreinigung), 120 (100 %, M+1), 119 (26 %, M^+).

$C_4H_9NO_3$ (119.12): Ber. C 40.33 H 7.62 N 11.76
Gef. C 40.63 H 8.70 N 11.33.

D,L-N-Hydroxyasparaginsäurediethylester

17.2 g (0.100 mol) Fumarsäurediethylester und 0.100 mol Hydroxylamin (aus Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumethanolat) in 120 ml absolutem Ethanol werden 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abrotiert, der Rückstand in 150 ml Wasser aufgenommen, mit 10 ml 10 N HCl angesäuert und dreimal mit Ether extrahiert. Die Etherphasen werden verworfen, die Wasserphase wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und 4 mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Methylenchlorid wird abrotiert (letzte Spuren von Methylenchlorid werden im Hochvakuum entfernt).
Ausbeute: 13.8 g (67.2 mM) = 67.2 % d.Th. Die Substanz zersetzt sich an Luft.

IR (Film): 2980, 2940 und 2910 (CH), 1740 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.17 und 1.19 (t, J = 7.1 Hz; 6H, $C\underline{H}_3$), 4.06 und 4.14 (q, J = 7.1 Hz; 4H, $-O-C\underline{H}_2-$), $C\underline{H}_2C\underline{H}X$, = ABX-System ($\delta_A \approx 2.67$, $\delta_B \approx 2.76$, δ_X = 3.91).

$C_8H_{15}NO_5$ (205.21): Ber. C 46.82 H 7.37 N 6.83
Gef. C 46.73 H 7.21 N 6.90.

N-Hydroxyasparaginsäure

2.50 g (12.2 mM) des Diethylesters werden in 50 ml 1.2 N NaOH 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf 250 ml verdünnt, mit 10 N HCl angesäuert und an einem stark sauren Ionenaustauscher chromatographiert (Lewatit S100, H^+-Form, Säule 2.5 x 30 cm; Elution: 0.2 N NaOH). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert.
Ausbeute: 1.00 g (6.71 mM) = 55.0 % d.Th.
Schmp. 90-92°C (Zers.)
Die Substanz ist leicht zersetzlich und muß unter Stickstoff aufbewahrt werden.

IR (KBr): 3420 und 2900 (OH), 1705 und 1620 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): ABX-System ($\delta_A \approx 2.9$, $\delta_B \approx 2.99$, δ_X = 4.18).

^{13}C-NMR (D_2O): δ = 35.3 ($\underline{C}H_2$), 64.3 ($\underline{C}HX$), 174.6 und 178.4 ($\underline{C}$=O).

FD-MS: m/e = 150 (100 %, M+1), 149 (53 %, M^+).

$C_4H_7NO_5$ (149.10): Ber. C 32.22 H 4.73 N 9.39
Gef. C 32.07 H 4.56 N 9.38.

N-Hydroxy-3,3'-iminodipropionsäurediethylester[228]

Zu einer Lösung von 0.5 mol Hydroxylamin in 100 ml absolutem Methanol (aus Hydroxylaminhydrochlorid und Natriummethylat) werden bei einer Temperatur von 15-20°C 109 ml (100 g, 1.00 Mol) frisch destillierter Acrylsäureethylester zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 1 Stunden nachgerührt, das Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand in wenig Ethanol aufgenommen und auf -40°C gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht und im Hochvakuum getrocknet.
Ausbeute: 57.1 g (0.245 mol) = 49.0 % d.Th.
Lit.[228]: Schmp. 0°C

IR (Film): 2985, 2940 und 2910 (CH), 1735 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.22 (t, J = 7.3 Hz; 6H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 4.10 (q, J = 7.3 Hz; 4H, $OC\underline{H_2}CH_3$), A_2B_2-System (δ_A = 2.56, δ_B = 2.97, J_{AB} 7.5 Hz).

$C_{10}H_{19}NO_5$ (233.26): Ber. C 51.49 H 8.21 N 6.00
Gef. C 51.70 H 8.34 N 6.21.

N-Hydroxy-3,3'-iminodipropionsäure

4.66 g (20 mM) des Diethylesters werden in 50 ml 1.2 N NaOH 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 10 N HCl auf pH 3 eingestellt. Bei 4°C kristallisiert das Produkt aus, wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. N-Hydroxy-3,3'-iminodipropionsäure kann aus Wasser umkristallisiert werden.
Ausbeute: 2.68 g (15.1 mM) = 75.6 % d.Th.
Schmp. 157°C (Zers.)

IR(KBr): 3400, 2900 und 2500 (OH), 2980 (CH), 1705 cm^{-1} (CO).

^{1}H-NMR (D_2O): δ = 2.61 (t, J = 6.6 Hz; 4H, $N\text{-}CH_2\text{-}\underline{CH_2}$), 3.42 (t, J = 6.6 Hz; 4H, $NC\underline{H_2}CH_2$).

FD-MS: m/e = 178 (100 %, M+1), 177 (13 %, M^+).

$C_6H_{11}NO_5$ (177.16): Ber. C 40.68 H 6.26 N 7.91
Gef. C 40.84 H 6.40 N 8.08.

3,3'-Bis(2-carboxyethyl)-3-hydroxy-2-aminopropionsäure-betain[227]

0.25 mol Hydroxylamin (aus Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumethylat) in 50 ml Ethanol werden zu 63.1 g (0.875 mol) frisch destillierter Acrylsäure bei Raumtemperatur zugetropft. Nach 4 Stunden beginnt sich die Lösung einzutrüben. Nach 12 Stunden wird das Betain abgenutscht und zweimal aus Wasser umkristallisiert.
Ausbeute: 21.0 g (84.3 mM) = 33.7 % d.Th.
Schmp. 144°C (Zers.), Lit.[227] 125°C (Zers.)
Die Substanz zersetzt sich an Luft und in wäßriger Lösung.

IR(KBr): 3420, 2950 und 2500 (OH), 3020 und 2950 (CH), 1720 cm^{-1} (CO)

^{1}H-NMR (D_2O): δ = 2.87 (t, J = 6.6 Hz; 6H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.83 (t, J = 6.6 Hz; 6H, $NCH_2C\underline{H}_2$).
FD-MS: m/e = 250 (68 %, M+1), 178 (100 %, $HON^+H(CH_2CH_2COOH)_2$).

$C_9H_{15}NO_7$ (249.22): Ber. C 43.38 H 6.07 N 5.62
Gef. C 43.59 H 6.13 N 5.78.

9.5. Synthese der Metallkomplexe

Isolierung von Amavadin[24]

1 kg frische Fliegenpilze werden mit 1 l Methanol versetzt und in einem warring Blender zerkleinert. Das unlösliche Material wird abfiltriert, das Filtrat auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingeengt und über einen Kationenaustauscher gegeben (Dowex 50 WX 8, H^+-Form, Säule 3.5 x

30 cm, Elution: Wasser). Das Eluat wird an DEAE-Sephadex A25 chromatographiert (Säule 2.5 x 10 cm). Die blaue Zone am oberen Rand der Säule wird mit 0.4 molarem Ammoniumacetat pH 4.6 eluiert. Das grünliche Eluat wird lyophilisiert, das erhaltene Pulver in Wasser gelöst und an einem Kationenaustauscher (Dowex 50 WX 8, H^+-Form, Säule 2.5 x 10 cm) chromatographiert. Mit Wasser wird eine blaue Fraktion eluiert und lyophilisiert. Gelchromatographie (Sephadex G25 superfine, Säule 2.5 x 25 cm; Elution: Wasser) ergibt 50 mg Amavadin.

IR KBr): 3420 (OH), 1630 und 1610 (CO), 1455, 1395, 1130, 650 cm^{-1}.

$H_2[VO(HIDP)_2]$ x 2 H_2O ($C_{12}H_{24}N_2O_{13}V$ 455.27)

Ber.: C 31.66 H 5.31 N 6.15 V 11.2

Gef.: C 30.99 H 4.66 N 5.99 V 10.0

D,L-Amavadin $[H_2VO(HIDP)_2]$

1.772 g (10.0 mM) D,L-N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure und 1.265 g (5.00 mM) Vanadylsulfatpentahydrat werden in 20 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 0.987 g (5.00 mM) Bariumcarbonat wird das ausgefallene Bariumsulfat abzentrifugiert und die blaue Lösung über einen Kationenaustauscher gegeben (Lewatit S100, H^+-Form, Säule 2 x 20 cm; Elution: Wasser). Die blauen Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert. Je 250 mg des rohen Produkts werden an Sephadex G10 chromatographiert (Säule 2.5 x 25 cm; Elution: Wasser).

Gesamtausbeute: 1.80 g (4.31 mM) = 86 % d.Th.

IR(KBr): 3420 (OH), 1630 und 1610 (CO), 1455, 1395, 1130, 650 cm^{-1}.

$H_2[VO(HIDP)_2]$ x 2 H_2O ($C_{12}H_{24}N_2O_{13}V$ 455.27)

Ber.: C 31.66 H 5.31 N 6.15 V 11.2

Gef.: C 30.80 H 4.66 N 6.01 V 10.8

Bis-(N-Hydroxyiminodiacetato)oxovanadium(IV) $[H_2VO(HIDE)_2]$

Analog zu der Darstellung von Amavadin aus Vanadylsulfat und N-Hydroxyiminodiessigsäure

IR (KBr): 3420 (OH), 1730 und 1620 (CO), 1390, 1220, 1130, 920, 880, 610 cm^{-1}.

$H_2[VO(HIDE)_2] \times 2\ H_2O$ ($C_8H_{16}N_2O_{13}V$ 399.15)

Ber.: C 24.07 H 4.04 N 7.02 V 12.8

Gef.: C 24.03 H 3.49 N 6.96 V 11.9

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Salze $X_2[VOL_2]$

Eine genau abgewogene Menge der Säure $H_2[VOL_2]$ (L = HIDE, HIDP) wird in Wasser gelöst und mit der doppelt stöchiometrischen Menge eines Metallhydroxids oder -carbonats versetzt. Lyophilisation der Lösung ergibt die Salze $X_2[VOL_2]$.

Die IR-Spektren der Salze ähneln stark denen der freien Säure (vergleiche Kapitel 6.2.). Eine Ausnahme sind die Salze $X_2[VO(HIDP)_2]$, mit $X = N(CH_3)_4^+$ und $N(C_4H_9)_4^+$, in denen zusätzliche Banden der Kationen auftreten.

$Li_2[VO(HIDP)_2] \times 2\ H_2O$ ($C_{12}H_{22}N_2O_{13}Li_2V$ 431.10)

Ber. C 30.85 H 4.75 N 6.00 Li 2.97 V 10.9

Gef. C 28.85 H 4.44 N 4.56 Li 2.95 V 10.2

$Na_2[VO(HIDP)_2] \times 2\ H_2O$ ($C_{12}H_{22}N_2O_{13}Na_2V$ 463.22)

Ber. C 28.87 H 4.44 N 5.61 Na 9.21 V 10.2

Gef. C 28.46 H 4.38 N 5.41 Na 9.16 V 10.6

$K_2[VO(HIDP)_2] \times 2\ H_2O$ ($C_{12}H_{22}N_2O_{13}K_2V$ 531.45)

Ber. C 27.12 H 4.17 N 5.27 K 14.71 V 9.6

Gef. C 27.29 H 4.05 N 5.59 K 13.01 V 10.1

$Cs_2[VO(HIDP)_2] \times 2\ H_2O$ ($C_{12}H_{22}N_2O_{13}Cs_2V$ 719.06)
Ber. C 20.04 H 3.08 N 3.90 V 7.1
Gef. C 19.07 H 2.85 N 3.60 V 7.9

$[N(CH_3)_4]_2[VO(HIDP)_2] \times H_2O$ ($C_{20}H_{44}N_4O_{12}V$ 583.53)
Ber. C 41.17 H 7.60 N 9.60 V 8.8
Gef. C 41.60 H 8.82 N 9.90 V 8.8

$[N(C_4H_9)_4]_2[VO(HIDP)_2] \times 2\ H_2O$ ($C_{44}H_{94}N_4O_{13}V$ 938.19)
Ber. C 56.33 H 10.10 N 5.97 V 5.4
Gef. C 55.99 H 10.21 N 5.81 V 5.1

$K_2[VO(HIDE)_2] \times 2\ H_2O$ ($C_8H_{14}N_2O_{13}K_2V$ 475.34)
Ber. C 20.21 H 2.97 N 5.89 K 16.45 V 10.27
Gef. C 20.40 H 2.96 N 5.66 K 14.19 V 7.11

Deuterierung von Amavadin $[D_2(VO(DIPP)_2]$

70.9 mg (0.4 mM) N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure werden in 2 ml D_2O gelöst. Nacheinander werden 50.6 mg (0.2 mM) Vanadylsulfat, dann 39.5 mg (0.2 mM) Bariumcarbonat zugesetzt. Das ausgefallene Bariumsulfat wird abzentrifugiert und der Überstand über einem stark sauren Ionenaustauscher gegeben (Lewatit S100, H^+-Form, Säule: 0.3 x 4 cm, äquilibriert mit 10 x 0.5 ml D_2O, Elution: D_2O). Die blaue Fraktion wird gesammelt und lyophilisiert. Das erhaltene Produkt wird unter Argonatmosphäre aufbewahrt.

IR (KBr; in Klammern die Werte für die nicht deuterierte Verbindung): 2500(3420), 1620(1630), 1610(1610), 1455(1455), 1395(1395), 1130(1130), 880(880), 650(650) cm^{-1}.

[^{15}N](N-Hydroxyiminodiacetato)zink(II)

105.7 mg (1.50 mM) [^{15}N]Hydroxylaminhydrochlorid und 625 mg (4.50 mM) Bromessigsäure werden in 20 ml Wasser gelöst. Durch automatische Zugabe von 1 N NaOH wird 6 Stunden bei Raumtemperatur und einem pH-Wert von 7.0 gerührt. Mit 6 N HCl wird pH 4 eingestellt, die Lösung zur Trockene einrotiert, in 2 ml Wasser wieder aufgenommen und mit 439 mg Zinkacetatdihydrat in 2 ml Wasser versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird das ausgefallene Zinksalz abgenutscht und über Diphosphorpentoxid getrocknet.
Ausbeute: 172 mg (0.715 mM) = 47.7 % d.Th.

IR (KBr; in Klammern die Werte für die nicht markierte Verbindung): 3420(3420), 3240(3240), 1660(1660), 1585 (1585), 1460(1460), 1410(1410), 1135(1118), 1055(1042), 1020(1010), 960(955), 930(928), 870(860) und 750(750) cm^{-1}.

[^{15}N]Bis(N-Hydroxyiminodiacetato)oxovanadium(IV)
([^{15}N]$H_2VO(HIDP)_2$)

76.2 mg (0.359 mM) [^{15}N](N-Hydroxyiminodiacetato)zink(II) werden in 4 ml Wasser suspendiert und durch vorsichtige Zugabe von konzentrierter HCl in Lösung gebracht. Nacheinander werden 45.4 mg (0.179 mM) Vanadylsulfatpentahydrat und 35.4 mg (0.179 mM) Bariumcarbonat zugesetzt. Das ausgefallene Bariumsulfat wird abzentrifugiert und die Lösung über einen stark sauren Ionenaustauscher gegeben (Lewatit S100, H^+-Form, Säule 0.5 x 15 cm, Elution: Wasser). Die blaue Fraktion wird gesammelt und lyophilisiert. Die weitere Reinigung erfolgt durch Gelchromatographie (Sephadex G10, fine, Säule 2.5 x 25 cm, Elution: Wasser).
Ausbeute: 25 mg (0.057 mM) = 32 % d.Th.

IR (KBr; in Klammern die Werte für die nicht markierte Verbindung): 3420(3420), 1730(1730), 1620(1620), 1390 (1390), 1220(1220), 1130(1110), 920(920), 880(880), 610(610) cm^{-1}.

9.6. Weitere experimentelle Arbeiten

Oxidation von Iminodiessigsäure mit Dinatriumperoxiddisulfat

1.33 g (10 mM) Iminodiessigsäure, 2.38 g (10 mM) Dinatriumperoxiddisulfat und 8.5 mg (5.0×10^{-5} Mol) Silbernitrat werden in 50 ml Wasser gelöst und bei 25°C gerührt.

Bestimmung von Peroxiddisulfat[45]:

5 ml der obigen Reaktionslösung werden mit Wasser auf 20 ml verdünnt und mit 3 g Kaliumjodid versetzt. Nach 20 Minuten wird das ausgeschiedene Jod mit 0.1 N $Na_2S_2O_3$ unter Zusatz von Stärke titriert.
1 ml 0.1 N $Na_2S_2O_3$ $\triangleq$ 19.123 mg $S_2O_8^{2-}$

Nachweis von Glycin:

0.2 ml der Reaktionslösung werden mit Stickstoff zur Trockene abgeblasen. Durch Derivatisierung mit Methanol/Salzsäure (10 Minuten bei 110°C) und Trifluoressigsäureanhydrid (10 Minuten bei 110°C) wird der N-Trifluoracetylglycinmethylester erhalten. Der Nachweis erfolgt durch kombinierte Gaschromatographie/Massenspektrometrie.
N-Trifluoracetylglycinmethylester: MS (80 eV): m/e = 185 (1.4 %, M^+), 154 (4.7 %, M-OCH_3), 126 (100 %, M-$COOCH_3$), 69 (30 %, CF_3^+).

Nachweis von Ameisensäure:

Der Nachweis von Ameisensäure erfolgt durch Gaschromatographie des Pentafluorbenzylesters[30].

Desaktivierung und Belegung von Glaskapillarsäulen

Duran-50-Kapillaren (20-25 m x 0.28 mm) werden über Nacht bei 165°C mit konstant siedender Salzsäure gespült. Anschließend wird mit etwa 1 ml 2 %iger Salzsäure gewaschen und mehrere Stunden bei 280°C bei konstantem Trägergasstrom getrocknet. Die Säulen werden dynamisch mit Diphenyltetramethyldisilazan belegt, unter Vakuum abgeschmolzen, mit 10°C/min auf 400°C erhitzt und 6-8 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Überschüssiges Reagenz und ein weißer Feststoff (wahrscheinlich Ammoniumchlorid, gebildet durch Reaktion von nicht vollständig entfernter Salzsäure mit Ammoniak, der als Nebenprodukt bei der Silylierung entsteht) werden durch Waschen mit Toluol, Methanol, Ether und Methylenchlorid entfernt. Die Säule wird mit 0.4 % Chirasil-Val in n-Pentan statisch belegt.

N-Alkylhalogencarbonsäureamide aus Halogencarbonsäuren durch Reaktion mit Alkylisocyanaten[69]

0.1 mg der Halogencarbonsäure, 30 µl Methylenchlorid und 30 µl des entsprechenden Isocyanats werden 1 Stunden auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel und das überschüssige Reagenz mit Stickstoff abgeblasen. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und direkt für die Gaschromatographie benutzt.

N-Alkylhalogencarbonsäureamide aus Halogencarbonsäure und Alkylaminen durch Reaktion mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid[68]

0.1 mmol der Säure wird in 1 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Es werden 0.1 mmol N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und nach 30 Minuten 0.4 mmol des Amins zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten wird Wasser zugesetzt, die Methylenchloridphase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren direkt zur Analyse benutzt.

N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäuredimethylester

2 mg der Säure werden mit 0.1 ml 1.3 N methanolischer Salzsäure 30 Minuten bei 110°C inkubiert. Nach dem Abkühlen wird mit 0.2 ml 5 %iger Natriumcarbonatlösung und 0.2 ml Methylenchlorid versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und direkt zur Analyse benutzt. Die Identität des Esters wird durch Gaschromatographie/Massenspektrometrie überprüft. MS (80 eV): m/e = 205 (2 %, M^+), 146 (100 %, M-$COOCH_3$), 59 (87 %, $COOCH_3^+$).

Derivatisierung von 2,2'-Iminodipropionsäure mit Isopropylisocyanat

2 mg 2,2'-Iminodipropionsäure werden mit 5 Tropfen Toluol und 8 Tropfen Isopropylisocyanat versetzt und 1 Stunde auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird im Stickstoffstrom zur Trockene abgeblasen, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und direkt zur Gaschromatographie verwendet.

2,2-Iminodipropionsäure aus Amavadin durch Reduktion mit Zink

22 mg Amavadin werden mit 75 mg Zinkstaub in 2 ml 50 %iger Essigsäure 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf 25 ml verdünnt und an einem Kationenaustauscher chromatographiert (Lewatit S100, H^+-Form, Säule 1.5 x 20 cm; Elution: 0.2 N NaOH). Die Fraktionen mit einem pH-Wert von 3.4 bis 3.6 werden gesammelt und lyophilisiert. Die erhaltene 2,2'-Iminodipropionsäure wird direkt mit Isopropylisocyanat derivatisiert.

2,2'-Iminodipropionsäure aus N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure

50 mg N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure werden in 2 ml 50 %iger Essigsäure gelöst und mit 50 mg Zinkstaub versetzt. Nach 16 Stunden wird auf 20 ml verdünnt und an einem stark sauren Kationenaustauscher chromatographiert (Lewatit S100, H^+-Form, Säule: 0.5 x 20 cm; Elution: 0.2 N NaOH). Die Fraktionen mit einem pH-Wert von 3.3 bis 3.8 werden gesammelt. Nach Lyophilisation werden 5 mg 2,2'-Iminodipropionsäure erhalten, die direkt für die Gaschromatographie derivatisiert werden.

Aufschluß der Pilzproben für Atomabsorptionsmessungen

Etwa 10 bis 50 mg des im Hochvakuum getrockenten Pilzes werden genau abgewogen, mit 1 ml konzentrierter Salpetersäure (suprapur, Merck) versetzt und 4 Stunden im Druckaufschluß-System nach Tölg auf 150°C erhitzt. Die Lösung wird mit Wasser auf 10 ml verdünnt und direkt für die Analyse benutzt.

Extraktion von Amavadin aus Pilzen

10 bis 20 mg der getrockneten und pulverisierten Pilzproben werden genau abgewogen, mit 500 µl Reinstwasser versetzt und 60 Minuten bei 60°C inkubiert. Die Lösung wird über Glaswolle und anschließend über eine C-18-Kartusche (Baker) filtriert. Der Rückstand wird nochmals mit 500 µl Wasser gewaschen. Das Waschwasser wird ebenfalls über Glaswolle und über dieselbe Baker-Kartusche filtriert. Das Volumen der vereinigten Eluate wird gemessen und jeweils 50 µl werden für die Amavadinbestimmung benutzt.

10. LITERATURVERZEICHNIS

Die vorliegenden Ergebnisse wurden teilweise veröffentlicht:

E. Koch, G.J. Nicholson und E. Bayer
Enantiomeric Separation of Halocarboxylic acids by Capillary Gas Chromatography
J. High Res. Chrom. & Chrom. Com. 7, 398 (1984)

E. Koch, H. Kneifel und E. Bayer
Synthesis of New Complexons: N-Hydroxy-α,α'-iminodipropionic and N-Hydroxyiminodiacetic acid
Z. Naturforsch. 41B, 359 (1986)

G. Anderegg, E. Koch und E. Bayer
Amavadine: An Example for Selective Complex Formation of the Vanadyl Ion VO^{2+}
Inorganica Chimica Acta, im Druck

1. Ullmann's Encyklopädie der technischen Chemie, 3. Auflage, 18. Band, S. 53, Verlag Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1967.
2. M. Henze, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 72, 494 (1911).
3. A.L. Dingley, K. Kustin, I.G. Macara und G.C. McLeod, Biochim. Biophys. Acta 649, 493 (1981).
4. C.J. Hawkins, P. Kott, D.L. Parry und J.H. Swinehart, Comp. Biochem. Physiol. 76B, 555 (1983).
5. Übersichtsartikel hierzu siehe:
K. Kustin, G.C. McLeod, T.R. Gilbert und L.B.R. Briggs, Structure and Bonding 53, 139 (1983).
K. Lee, Adv. Environ. Sci. Technol. 13, 155 (1983).
6. I.G. Macara und G.C. McLeod, Comp. Biochem. Physiol. 62A, 821 (1979).
7. C.J. Hawkins, Vortrag auf der XXIV International Conference on Coordination Chemistry, August 1986, Athen/Griechenland.
8. A. Ekstrom, C.J.R. Fookes, T. Hambley, H.J. Loch, S.A. Miller und J.C. Taylor, Nature(London) 306, 173 (1983).
9. H. Ter Meulen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 50, 491 (1931).
10. D. Bertrand, Bull. Amer. Museum Nat. History 94, 409 (1950).
11. H. Kneifel und E. Bayer, Angew. Chem. 85, 542 (1973).
E. Bayer und H. Kneifel, Z. Naturforsch. 27B, 207 (1972).
12. H. Kneifel und E. Bayer, J. Amer. Chem. Soc. 108, 3075 (1986).
13. A. Treibs, Angew. Chem. 49, 682 (1936).
14. F. Bergaya, H. Van Damme, Geochim. Cosmochim. Acta 46, 349 (1982).
15. K. Kustin, Comments Inorg. Chem. 2, 18 (1982).
16. D.I. Arnon und G. Wessel, Nature (London) 172, 1039 (1953).

17. L. Fries, Planta 154, 393 (1982).
18. K. Schwartz und D.B. Milne, Science 174, 426 (1971).
19. F.H. Nielsen, Federation Proceedings 45, 128 (1986).
20. A.N. Charney, P. Silva und F.H. Epstein, J. Appl. Physiol. 39, 156 (1975).
21. L.C. Cantley Jr., L. Josephson, R. Warner, M. Yanagisawa, C. Lechene und G. Guidotti, J. Biol. Chem. 252, 7421 (1977).
22. Übersichtsartikel hierzu siehe:
    a) B.S. Jandhyata und G.J. Hom, Life Sciences 33, 1325 (1983).
    b) N.D. Chasteen, Structure and Bonding 53, 105 (1983).
    c) D.W. Boyd und K. Kustin, Adv. Inorg. Biochem. 6, 311 (1985).
    d) J.J. Grantham, Federation Proceedings 45, 126 (1986).
23. P. Krauß, E. Bayer und H. Kneifel, Z. Naturforsch. 39B, 829 (1984).
24. H. Kneifel, Habilitationsschrift, Universität Tübingen, 1974.
25. Prof. Dr. H. Kneifel, KFA Jülich, D-5170 Jülich, persönliche Mitteilung.
26. Chirasil-Val ist eine chirale Polysiloxanphase vgl. Kapitel 4 und die dort zitierte Literatur.
27. P. Karrer und R. Appenzeller, Helv. Chim. Acta 25, 595 (1942).
28. J. Keck, in Methodicum Chemicum, Vol. 6, S. 55ff, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1975.
29. B. Zeeh und H. Metzger in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Band X/1, S. 1099ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.
30. E. Koch, Diplomarbeit, Universität Tübingen, 1983.
31. Y. Chigira, M. Masaki und M. Ohta, Bull. Chem. Soc. Jpn. 42, 224 (1969).
32. J.H. Boyer, Chem. Rev. 80, 519 (1980).
33. I.P. Gragerov, L.K. Skrunts und B.A. Geller, Russ. Chem. Rev. 51, 68 (1982).

34. D.H. Rosenblatt und E.P. Burrows, in The Chemistry of Functional Groups (Ed. S. Patai), Supplement F, The Chemistry of amino, nitroso and nitro compounds and their derivatives, Part 2, S. 1085, John Wiley & Sons, Chichester u.a., 1982.

35. BASF AG (Erf. W. Ruppert), D.B.P. 1.004-191 (14.3.1957) [Chem. Abstr. 54, 584c (1960)].

36. O.L. Lebedev und S.N. Kazarnorskii, J. Gen. Chem. USSR 30, 1629 (1960).
P. Burckhard, J.P. Fleury und F. Weiss, Bull. Soc. Chim. France 1965, 2730.

37. Hercules Poweder Co (Erf. H. List), US 2,795,611 (11.6.1957) [Chem. Abstr. 52, 429a (1958)].
Pennsatt, Chemicals Corp. (Erf. H.Q. Smith) Belg. 615 736 (1.10.1962) [Chem. Abstr. 59, 455 (1963)].
Toa Gosei Chemical Industry Co. Ltd. (Erf. T. Kawaguchi, T. Matsubara und H. Kato) Jpn 19435('66) (1.9.1964) [Chem. Abstr. 66, 85529g (1967)].

38. J. Babu, K.V. Joshi und A.K. Bhattacharya, Bull. Chem. Soc. Jpn. 49, 1820 (1976).

39. S.B. Jonnalagadda, V. Choudary und A.K. Bhattacharya, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1983, 849.

40. A.J. Biloski und B. Gauem, Synthesis 1983, 537.

41. M. Milewska, T. Kolasa und A. Chimiak, Pol. J. Chem. 55, 2215 (1981).

42. G. Zinner und U. Dybowski, Arch. Pharm. 303, 488 (197?).

43. S. Gambargan, Chem. Ber. 58, 1725 (1925).

44. American Cyanamid Co (Erf. A.M. Feldmann und A.K. Hoffmann) Fr. 1360030 (30.4.1964) [Chem. Abstr. 61, 13289d (1964)].

45. G.O. Müller, Lehrbuch der Angewandten Chemie, 2. Aufl., Band III, S. 508, S. Hirzel Verlag, Leipzig, 1975.

46. D.D. Perrin, W.L.F. Armarego und D.R. Perrin, Purification of Laboratory Chemicals, 2. Aufl., S. 125, Pergamon Press, Oxford u.a., 1980.

47. H. Metzger in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) 4. Aufl., Band X/4, S. 217ff, Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
48. A. Hantzsch und W. Wild, Liebig's Annal. der Chemie 289, 285 (1896).
49. E. Fischer, Chem. Ber. 40, 491 (1907).
Falsche Zuordnung der Konfiguration der 2-Brompropionsäure
50. E. Abderhalden und E. Wybert, Chem. Ber. 49, 2456 (1916).
Falsche Zuordnung der Konfiguration der 2-Brompropionsäure
51. S.C.J. Fu, S.M. Birnbaum und J.P. Greenstein, J. Amer. Chem. Soc. 76, 6054 (1954).
52. J.W. Walker, J. Chem. Soc. 67, 914 (1895).
53. W. Gerard und M.J. Richmond, J. Chem. Soc. 1945, 856.
54. Imperial Chemical Industries Ltd. (Erf. J. Crosby), Brit. Pat. 2055802 (11.3.1981) [Chem. Abstr. 95, 149970k (1981)].
55. W.A. Cowdrey, E.D. Hughes, T.P. Nerell und C.L. Wilson, J. Chem. Soc. 1938, 209.
56. H. Frank, G.J. Nicholson und E. Bayer, J. Chromatogr. Sci. 15, 174 (1977).
57. H. Frank, G.J. Nicholson und E. Bayer, Angew. Chem. 90, 396 (1978).
58. Chirasil-Val-Kapillaren sind kommerziell erhältlich von der Firma Chrompack, Middelburg, Holland.
59. E. Bayer, Z. Naturforsch. 38b, 1281 (1983).
B. Koppenhoefer und E. Bayer, J. Chromat. Library 32, 1 (1985).
60. V. Schurig, Angew. Chem. 96, 733 (1984).
61. K. Motosugi, N. Esaki und K. Soda, Analytical Letters 16, 509 (1983).
62. Sumitomo Chemical Co. Ltd. (kein Erfinder) JP 5797 446 (17.6.1982) [Chem. Abstr. 99, 47348d (1983)].
63. N. Oi, H. Kitahara und T. Doi, J. Chromatogr. 207, 252 (1981).

64. N. Oi, H. Kitahara, Y. Inda, M. Horiba und T. Doi, Bunseki Kagaku 30, 254 (1981) [Chem. Abstr. 95, 54356a (1981)].
65. S.C. Chang und E. Gil-Av, Vortrag auf dem Symposium "Advances in Chromatography", Amsterdam (Holland), Oktober 1983.
66. S.C. Chang, E. Gil-Av und R. Charles, J. Chromatogr. 289, 53 (1984).
67. K. Watabe und E. Gil-Av, J. Chromatogr. 318, 235 (1985).
68. G. Wendlberger in "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weyl), 4. Aufl., Band 15/2, S. 103ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.
69. I. Benecke und W.A. König, Angew. Chem. Suppl. 1982, 1605.
70. K. Grob, J. High Res. Chrom. & Chrom. Comm. 3, 493 (1980).
71. B. Koppenhoefer und E. Bayer, Chromatographia 19, 123 (1984).
72. E. Kreyszig,"Statistische Methoden und ihre Anwendungen", 6. Aufl., Verlag Vandenhocck & Rupprecht, Göttingen, 1977.
73. W. Bürkle, H. Karfunkel und V. Schurig, J. Chromat. 288, 1 (1984).
74. E. Küsters, Dissertation, Universität Tübingen, 1983.
75. P. Newmann, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds, Vol. 2, Part 1, S. 71, Optical Resolution Information Center, New York, 1981.
76. K. Freudenberg, W. Lwowski, Liebigs Ann. Chem. 597, 141 (1955).
77. B. Feibush und E. Gil-Av, Tetrahedron 26, 1361 (1970).
78. W. Parr und P.Y. Howard, J. Chromat. 71, 193 (1972).
79. U. Beitler und B. Feibush, J. Chromat. 123, 149 (1976).
80. R. Charles und E. Gil-Av, J. Chromat. 195, 317 (1980).
81. B. Koppenhöfer, Dissertation, Universität Tübingen, 1980.
82. H. Frank, J. Gerhardt, G.J. Nicholson und E. Bayer, J. Chromat. 270, 159 (1983).

83. B. Koppenhöfer, H. Allmendinger, G.J. Nicholson und E. Bayer, J. Chromat. 260, 63 (1983).
84. C. Wang, H. Frank, E. Bayer und P. Lu, Chromatographia 18, 387 (1984).
85. J. Gerhardt, Dissertation, Universität Tübingen, 1984.
86. B. Koppenhöfer und H. Allmendinger, Chromatographia, im Druck.
87. B. Koppenhoefer, H. Allmendinger und G.J. Nicholson, Angew. Chem. 97, 46 (1985), Int. Ed. Engl. 24, 48 (1985).
88. S.N. Vinogradov und R.H. Linnel, Hydrogen Bonding, Van Nostrand Reinhold Company, New York, u.a., 1971.
89. P. Murray-Rust und W.D.S. Motherwell, J. Amer. Chem. Soc. 101, 4374 (1979).
90. V. Muschalek, Diplomarbeit, Universität Tübingen, 1983.
91. L.G. Sillen und A.E. Martell, Stability constants of Metal-Ion Complexes, The Chemical Society, London, Special Publications Nummer 17 (1964) und 25 (1971).
92. J. Felcman, M. Cándida, T.A. Vaz und J.J.R. Frausto da Silva, Inorg. Chim. Acta 93, 101 (1984).
93. G. Blaschke, Angew. Chem. 92, 14 (1980).
94. N. Al-Ani und A. Olin, Chemica Scripta 23, 161 (1984). ibid s. 165.
95. A. Werner, Z. Anorg. Chemie 3, 267 (1893).
96. Ein Überblick hierzu findet sich bei L.G. Sillén, J. Inorg. Nucl. Chem. 8, 176 (1956).
97. P. Debye und E. Hückel, Physikalische Zeitschrift 24, 185 (1923).
98. J. Bjerrum, Metal Ammine Formation in Aqueous Solution, Haase, Copenhagen, 1941.
99. S. Chaberek und A.E. Martell, Organic Sequestering Agents, John Wiley & Sons, New York u.a., 1959.
100. F.J.C. Rosotti und H. Rossotti, The determination of Stability Constants, McGraw-Hill Co., London, 1961.

101. M.T. Beck und R.A. Chalmers, Chemistry of Complex equilibria, Van Nostrand Reinhold Company, London u.A., 1970.
102. G. Anderegg, Experimental Methods in the Determination of the stability constants, Proc. Summer Sch. Stab. Constants, 1st, 1974 (Pub. 1977) [Chem. Abstr. 88, 198491n (1978)].
103. M.T. Beck, Essays Anal. Chem. 1977, 59.
104. G.H. Naucollas und M.B. Thomson, Pure & Appl. Chem. 54, 2675 (1982).
105. siehe zum Beispiel:
G. Schwarzenbach und G. Anderegg, Helv. Chim. Acta 40, 1773 (1957).
G. Schwarzenbach und J. Heller, Helv. Chim. Acta 34, 1889 (1951).
106. siehe zum Beispiel:
J. Rydberg und J.C. Sullivan, Acta Chem. Scand. 13, 2057 (1959).
D. Dkyrrsen und M. Hennichs, Acta Chem. Scand. 15, 47 (1961).
107. P. Job, Ann. Chim. 9, 113 (1928).
108. siehe zum Beispiel:
G. Schwarzenbach und E. Freitag, Helv. Chim. Acta 34, 1503 (1951).
G. Schwarzenbach, R. Gut und G. Anderegg, Helv. Chim. Acta 37, 937 (1954).
A.E. Martell und R.C. Plumb, J. Phys. Chem. 56, 993 (1952).
109. G. Anderegg, Helv. Chim. Acta 44, 1673 (1961).
Errata, Helv. Chim. Acta 46, 2471 (1963).
110. A. Sabatini, A. Vacca und P. Gans, Talanta 21, 53 (1974).
111. R.J. Motekaitis und A.E. Martell, Can. J. Chem. 60, 2403 (1982).
112. P. Gans, A. Sabatini und A. Vacca, J. Chem. Soc. Dalton Trans 1985, 1195.

113. G. Schwarzenbach, G. Anderegg, W. Schneider und H. Senn, Helv. Chim. Acta 38, 1147 (1955).
114. Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, 8. Aufl., Vanadium Teil A, Lieferung 2, S. 524ff, Verlag Chemie, Weinheim, 1968.
115. J. Selbin, Chem. Rev. 65, 153 (1965).
116. M. Shiro und Q. Fernando, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1971, 63.
117. E.I. Stiefel, Z. Dori und H.B. Gray, J. Amer. Chem. Soc. 89, 3353 (1967).
118. K. Wüthrich, Helv. Chim. Acta 48, 779 (1968).
119. A.A. Diamantis, M.R. Snow und J.A. Vauzo, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1976, 264.
120. M. Pasquali, F. Marchetti und C. Floriani, Inorg. Chem. 18, 2401 (1979).
121. S.R. Cooper, Y. Bai Koh und K.N. Raymond, J. Amer. Chem. Soc. 104, 5092 (1982).
122. C.F. Baes Jr. und R.E. Mesmer, The Hydrolysis of Cations, J. Wiley & Sons, New York, 1976.
123. A. Napoli und L. Pontelli, Gaz. Chim. Ital. 103, 1219 (1973).
124. S.P. Singh und J.P. Tannon, J. Prakt. Chem. 315, 23 (1973).
125. J. Felcman und J.J.R. Fraústo da Silva, Talanta 30, 565 (1983).
126. A.N. Mohd und T.L. Riechel, Inorg. Chim. Acta 93, 131 (1984).
127. M.V. Chidambaram und P.K. Bhattacharya, J. Ind. Chem. Soc. 47, 881 (1970).
128. K. Wieghardt, Adv. Inorg. Bioinorg. Mech. 3, 213 (1984).
129. Prof. Dr. G. Anderegg, Eidgenössische Technische Hochschule, CH-8092 Zürich, persönliche Mitteilung.
130. G. Schwarzenbach und J. Sandera, Helv. Chim. Acta 36, 1089 (1953).
131. G. Schwarzenbach, R. Gut und G. Anderegg, Helv. Chim. Acta 37, 937 (1954).

132. J. Podlahova, Chem. Zvesti 19, 530 (1965).
133. G. Anderegg, Helv. Chim. Acta 47, 1801 (1964).
134. H.J. Keller und K.E. Schwarzhaus, Angew. Chem. 82, 227 (1970).
135. G.N. LaMar, W.D. Horrocks Jr. und R.H. Holm, NMR of Paramagnetic Molecules, Academic Press, New York, 1973.
136. M. Delfini, E. Gaggelli, A. Lepri und G. Valensin, Inorg. Chim. Acta 107, 87 (1985).
137. L. Banci, A. Dei und D. Gatteschi, Inorg. Chim. Acta 67, L53 (1982).
138. F. Basolo, Coord. Chem. Rev. 3, 213 (1968).
139. Für die Überlassung dieser Substanzen danke ich Herrn Prof. Dr. G. Anderegg, ETH, CH-8092 Zürich.
140. R.J.H. Clark, in Comprehensive Inorganic Chemistry, Band 3, 1. Aufl., S. 491ff, Pergamon Press, Oxford u.a., 1973.
141. M.R. Caira, J.M. Haigh und L.R. Nassimbeni, J. Inorg. Nucl. Chem. 34, 3171 (1972).
142. J.E. Drake, J. Vekris und J.S. Wood, J. Chem. Soc. A 1968, 1000.
143. K. Wüthrich und R.E. Connich, Inorg. Chem. 7, 1377 (1968).
144. F.A. Walker, R.L. Carlin und P.H. Rieger, J. Chem. Phys. 45, 4181 (1966).
145. A. Urbańczyk und M.K. Kalinowski, Monatshefte Chemie 114, 1311 (1983).
146. C.M. Guzy, J.B. Raynor und M.C.R. Symons, J. Chem. Soc. A 1969, 2791.
147. P.F. Bramman, T. Lund, J.B. Raynor und C.J. Willies, J. Chem. Soc. Dalton Trans 1975, 45.
148. N.M. Atherton, P.J. Gibbon und M.C.B. Shokoji, J. Chem. Soc. Dalton Trans 1982, 2289.
149. M.G.B. Drew, P.C.H. Mitchell und C.E. Scott, Inorg. Chim. Acta 82, 63 (1984).

150. A. Jezierski und J.B. Raynor, J. Chem. Soc. Dalton 1981, 1.
151. V.L. Goedhen und J.A. Ladd, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1981, 910.
152. P. Richard, J.L. Poncet, J.M. Barbe, R. Guilard, J. Goulon, D. Rinaldi, A. Cartier und P. Tola, J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1982, 1451.
153. R.P. Henry, P.C.H. Mitchel und J.E. Prue, J. Chem. Soc.(A) 1971, 3392.
154. B. Galeffi und M. Postel, Nouv. J. Chimie 8, 481 (1984).
155. R.C. Bruening, E.M. Oltz, J. Furukawa, K. Nakanishi und K. Kustin, J. Amer. Chem. Soc. 107, 5298 (1985).
156. R. Eisenberg und H.B. Gray, Inorg. Chem. 6, 1844 (1967).
157. M. Bonamico, G. Dessy, V. Fares und L. Scaramuzza, J. Chem. Soc. Dalton 1974, 1258.
158. P. Comba, L.M. Engelhardt, J.M. Harrowfield, G.A. Lawrance, L.L. Martin, A.M. Sargeson und A.H. White, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985, 174.
159. Y.Y. Kharitonov und M.A. Sarukkanov, Sov. J. Coord. Chem. 4, 241 (1978).
160. H.W.W. Adrian und A. van Tests, Acta Crystallogr. Sect. B 33, 2997 (1977).
161. K. Wieghardt, U. Quilitzsch, B. Nuber und J. Weiss, Angew. Chem. 90, 381 (1978), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 351 (1978).
162. K. Wieghardt, I. Tolksdorf, J. Weiss und W. Swiridoff, Z. Anorg. Allgem. Chem. 490 , 182 (1982).
163. J.A. Connor und E.A.V. Ebsworth, Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 6, 280 (1964).
164. L. Saussine, H. Mimoun, A. Mitschler und J. Fisher, Nouv. J. Chim. 4, 235 (1980).
165. B. Nuber und J. Weiss, Acta. Cryst. B37, 947 (1981).
166. U. Quilitzsch und K. Wieghardt, Z. Naturforsch. B34, 640 (1979).

167. K. Wieghardt und U. Quilitzsch, Z. anorg. allg. Chem. 457, 75 (1979).
168. D. Rehder und K. Wieghardt, Z. Naturforsch. B36, 1251 (1981).
169. M. Avram und G.D. Mateescu, Infrared Spectroscopy, J. Wiley & Sons, New York u.a., 1972.
170. G.B. Deacon und R.J. Phillips, Coord. Chem. Rev. 33, 227 (1980).
171. G.B. Deacon, F. Huber und R.J. Philipps, Inorg. Chim. Acta 104, 41 (1985).
172. R.E. Nightingale und E.L. Wagner, J. Chem. Phys. 22, 203 (1954).
173. M. Davies und N.A. Spiers, J. Chem. Soc. 1959, 3971.
174. H. Bürger, K. Burczyk und O. Smrekar, Monatshefte für Chemie 100, 766 (1969).
175. W. Scheuermann und A. Van Tets, J. Raman Spect. 6, 100 (1977).
176. J. Selbin, L.H. Holmes Jr. und S.P. McGlynn, J. Inorg. Nucl. Chem. 25, 1359 (1963).
177. J. Selbin, H.R. Manning und G. Cessac, J. Inorg. Nucl. Chem. 25, 1253 (1963).
178. R. Larsson, Acta Chem. Scand. 26, 549 (1972).
179. R.E. Tapscott, R.L. Belford und I.C. Paul, Inorg. Chem. 7, 356 (1968).
180. M. Haurie und A. Novak, J. Chem. Phys. 62, 137 (1965)
M. Haurie und A. Novak, J. Chem. Phys. 62, 146 (1965).
C. Sandorfy, Topics Curr. Chem. 120, 41 (1984).
181. L.E. Godycki und R.E. Rundle, Acta Cryst. 6, 487 (1953).
182. siehe zum Beispiel:
R.E. Rundle und M. Parasol, J. Chem. Physics 20, 1487 (1952).
R.C. Voter, C.V. Banks, V.A. Fassel und P.W. Kehres, Anal. Chem. 23, 1730 (1956).
R. Blinc und D. Hadzi, J. Chem. Soc. 1958, 4536.
183. B. Orel, M. Penko und D. Hadzi, Spectrochim. Acta 36A, 859 (1980).

184. B.A. Goodman und J.B. Raynor, Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 13, 135 (1970).
185. N.D. Chasteen, Biolog. Magnet. Res. 3, 53 (1981).
186. L.J. Boucher, E.C. Tynan und T.F. Yen, in Elektron Spin Resonance of Metal Complexes, T.F. Yen (Editor), S. 111ff, Plenum Press, New York, 1969.
187. K. Scheffler, H.B. Stegmann, Elektronenspinresonanz, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1970.
188. P. Krauß, Habilitationsschrift, Universität Tübingen, 1976.
189. F.E. Dickson, C.J. Kunesh, E.L. McGinnis und L. Petrakis, Anal. Chem. 44, 978 (1972).
190. A. Davidson, N. Edelstein, R.H. Holm und A.H. Maki, J. Amer. Chem. Soc. 86, 2799 (1964).
191. R.W. Wiggins, J.C. Huffman und C. Christon, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983,1313.
192. J.H. Waters, R. Williams, H.B. Gray, G.N. Schrauzer und H.W. Finck, J. Amer. Chem. Soc. 86, 4198 (1964).
193. D. Attanasio, C. Bellitto und A. Flamini, Inorg. Chem. 19, 3419 (1980).
194. G.F. Kokoszka, H.C. Allen Jr. und G. Gordon, Inorg. Chem. 5, 91 (1966).
195. C.E. Holloway, F.E. Mabbs und W.R. Smail, J. Chem. Soc. (A) 1968, 2980.
196. A. Desideri, J.B. Raynor und A.A. Diamantis, J. Chem. Soc. Dalton 1978, 423.
197. A.A. Diamantis, J.B. Raynor und P.H. Rieger, J. Chem. Soc. Dalton 1980, 1731.
198. L.K. White und N.D. Chasteen, J. Chem. Phys. 83, 279 (1979).
199. M.A. Hitchmann, C.D. Olson und R.L. Belford, J. Chem. Phys. 50, 1195 (1969).
200. H.J. Gerritsen und H.R. Lewis, Phys. Rev. 119, 1010 (1960).
201. G. Feher, Phys. Rev. 103, 500 (1956).

202. L. Kevan und L.D. Kispert, Electron Spin Double Resonance Spectroscopy, John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto, 1976.
203. M.M. Dorio und J.H. Freed (Herausgeber), Multiple Electron Resonance Spectroscopy, Plenum Press, New York, London, 1979.
204. H. Kurreck, B. Kirste und W. Lubitz, Angew. Chem. 96, 171 (1984).
205. J. Stach, R. Böttcher und R. Kirmse, Z. für Chemie 25, 1 (1985).
206. C.F. Mulks und H. van Willigen, J. Phys. Chem. 85, 1220 (1981).
207. B. Kirste und H. van Willigen, J. Phys. Chem. 86, 2743 (1982).
208. C.F. Mulks, B. Kirste und H. van Willigen, J. Amer. Chem. Soc. 104, 5906 (1982).
209. Prof. Dr. Hans van Willigen, University of Massachusetts, Boston, persönliche Mitteilung.
210. E. Borek und H.T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 58, 2020 (1936).
211. H. S. Anker und H.T. Clarke, Org. Synth. 27, 15 (1947).
212. F. Winternitz und R. Lachazette, Bull. Soc. Chim. France 1958, 664.
213. D. McHale, J. Green und P. Mamalis, J. Chem. Soc. 1960, 225.
214. T. LaNoce, E. Bellasio und E. Testa, Ann. Chimica (Roma) 58, 393 (1968).
215. A. Ahmad, Bull. Chem. Soc. Jpn. 47, 1819 (1974).
216. A.J.L. Cooper und O.W. Griffith, J. Biolog. Chem. 254, 2748 (1979).
217. A. Hantzsch und W. Wild, Liebigs Ann. Chem. 289, 309 (1896).
218. E. Buehler und G.B. Brown, J. Org. Chem. 32, 265 (1967).

219. Takeda Chemical Industries, Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koko 8110,182 (2.2.1981) [Chem. Abstr. 95, 61980c (1981)].
220. E.F. Schoenewaldt, R.B. Kinnel und P. Davis, J. Org. Chem. 33, 4270 (1968).
221. H.T. Nagasawa, J.G. Kohlhoff, P.S. Fraser und A.A. Mikkail, J. Med. Chem. 15, 483 (1972).
222. T. Posner, Chem. Ber. 36, 4311 (1903).
223. T. Posner, Chem. Ber. 39, 3515 (1906).
224. S.V. Vasilev und E.I. Mikerin, Sbornik Statei Obsnchei Khim., Akad. Nauk SSSR 1, 305 (1953). [Chem. Abstr. 49, 867h (1955)].
225. T. Emery, Biochem. 2, 1041 (1963).
226. K. Basheeruddin, A.A. Siddiqui, N.H. Khan und S. Saleha, Synth. Com. 9, 705 (1979).
227. G. Brachtel und M. Jansen, Z. Naturforsch. 40b, 574 (1985).
228. F. Becke und G. Mutz, Chem. Ber. 98, 1322 (1965).
229. Z. Warnke, C. Trojanowska und A. Liwo, J. Coord. Chem. 14, 31 (1985).
230. R.D. Gillard und R.J. Lancashire, Phytochem. 23, 179 (1984).
231. F. Basolo und Y.T. Chen, J. Amer. Chem. Soc. 76, 953 (1954).
232. J.H. Kitsma, G.A. Wiegers und F. Jellinek, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 84, 1577 (1965).
233. V.S. Sharma, H.B. Mathur und P.S. Kilharni, Indian J. Chem. 3, 146 (1965), ibid S. 475.
234. S. Chaberek und A.E. Martell, J. Amer. Chem. Soc. 74, 5052 (1952).
235. S.G. Tak, O.P. Sunar und C.P. Trivedi, J. Indian. Chem. Soc. 49, 121-126 (1972), [Chem. Abstract 77, 25483n (1972)].
236. S. Chabarek Jr. und A.E. Martell, J. Amer. Chem. Soc. 74, 6021 (1952).

237. H.U. Meisch, J.A. Schmitt und W. Reinle, Z. Naturforsch. 33c, 1 (1978).
238. H.U. Meisch, W. Reinle und J.A. Schmitt, Naturwissenschaften 66, 620 (1979).
239. B. Welz, Atomabsorptionsspektroskopie, 3. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, 1983.
240. D.C. Manning und W. Slavin, Spectrochimica Acta 40B, 461 (1985).
241. D.N. Harpp, L.Q. Bao, C.J. Black, J.G. Gleason und R.A. Smith, J. Org. Chem. 40, 3420 (1975).
242. A.H. Homeyer, F.C. Whitmore und V.H. Wallingford, J. Amer. Chem. Soc. 55, 4209 (1933).
243. J.M. Bruce und F.K. Sutcliffe, J. Chem. Soc. 1957, 4793.
244. E. Abderhalden und M. Guggenheim, Chem. Ber. 41, 2855 (1908).
245. K. Takamura, A. Shioya, T. Yamamoto, S. Takama und Y. Nitta, Chem. Pharm. Bull. 13, 211 (1965).
246. V. Meyer und A. Janny, Chem. Ber. 15, 1324 (1882).
247. L.S.A. Dikshitulu und G. G. Rao, Z. Anal. Chem. 189, 421 (1962).

ANHANG I

Berechnung thermodynamischer Größen der Enantiomerendifferenzierung aus der Temperaturabhängigkeit der Trennfaktoren α.

Die Berechnung erfolgte auf einem PET 2001 Personalcomputer mit Hilfe eines einfachen Basic-Programms. Grundlage ist Gleichung 1.

$$\ln \alpha = - \frac{\Delta_{R,S} (\Delta H^{\circ})}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta_{R,S} (\Delta S^{\circ})}{R} \qquad (1)$$

α ist das Verhältnis der Nettoretentionszeiten des stärker und des schwächer retardierten Enantiomeren.

Der Rechner berechnet zunächst α und ln α aus den eingegebenen Nettoretentionszeiten der Enantiomeren. Die eingegebene Temperatur in °C wird in die reziproke absolute Temperatur umgerechnet. Das Problem wird somit auf eine lineare Abhängigkeit reduziert. Die Steigung und der Achsenabschnitt der Ausgleichsgerade $y = a \cdot x + b$ ergeben sich nach den einfachen statistischen Gleichungen 2 und 3[72].

$$a = \frac{\sum_i x_i y_i - \frac{1}{n} \left(\sum_i x_i \sum_i y_i \right)}{\sum_i x_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_i x_i \right)^2} \qquad (2)$$

$$b = \frac{1}{n} \left[\sum_i y_i - a \cdot \sum_i x_i \right] \qquad (3)$$

Das Konfidenzintervall L der Steigung a ergibt sich zu

$$L = \frac{c \sqrt{d}}{s_1 + \sqrt{(n-1)(n-2)}} \quad , \qquad (4)$$

wobei c die Lösung der Student-t-Verteilung mit (n-2) Freiheitsgraden nach Gleichung (5) ist.

$$F(c) = 1/2\ (1 + \gamma) \tag{5}$$

Die Lösungen für F(c) werden für die Konfidenzzahl γ = 95 % Tabellen entnommen und gespeichert. d und S_1 ergeben sich nach Gleichung (6) und (7).

$$d = (n-1)\ \left[\frac{1}{n-1}\ \left(\sum_i y_i^2 - \frac{1}{n}\ \left(\sum_i y_i\right)^2\right) - a^2\ S_1^2\ \right] \tag{6}$$

$$S_1 = \frac{1}{n-1}\ \left[\sum_i x_i^2 - \frac{1}{n}\ \left(\sum_i x_i\right)^2\ \right] \tag{7}$$

Das Konfidenzintervall für beliebige y-Werte und damit auch für den Achsenabschnitt ergibt sich mit denselben Werten für c, d und S_1 nach Gleichung (8).

$$L = c\ \frac{h\sqrt{d}}{\sqrt{n-2}} \quad \text{mit } h^2 = \frac{1}{n} + \frac{(x - \frac{1}{n}\ \sum_i x_i)^2}{(n-1)\ S_1^2} \tag{8}$$

Der Rechner berechnet aus Steigung und Achsenabschnitt der Geraden Δ_{RS} (ΔH^o), Δ_{RS}(ΔS^o), α-Werte für beliebige Temperaturen T und die zugehörigen Konfidenzintervalle.

ANHANG II

Beschreibung der verwendeten Titrationsanlage

Die Titrationsanlage wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. G. Anderegg an der Eidgenössisch Technischen Hochschule Zürich.

Sämtliche Messungen wurden in thermostatisierten Zellen bei 25.0±0.1°C durchgeführt. Die Ionenstärke I wurde jeweils auf 0.100 M (KNO_3) beziehungsweise 1.000 M ($NaClO_4$) eingestellt.

Die pH-Messkette bestand aus Glaselektrode (Ingold), Meßlösung, Elektrolytbrücke und Kalomelelektrode mit identischer Ionenstärke. Die Messlösung und die Referenzelektrode waren durch drei Glasfritten voneinander getrennt. Die Messlösung wurde während der Titrationen ständig mit Stickstoff gespült. Das Potential E der Meßkette wurde mit einem Digital-Voltmeter Orion Research 901 gemessen. Die Titrationen wurden automatisch mit einem Interface der Firma Glaser gesteuert, die Meßwerte wurden auf einem Teletype ausgegeben und gleichzeitig zur Auswertung auf einen Rechner übertragen. Die Zugabe des Titriermittels erfolgte mit einer Kolbenbürette (Mettler DV 11). Die Messkette wurde täglich durch eine Titration von Salpetersäure mit Kaliumhydroxid geeicht. Dadurch wurde

$$E_o = E - s \cdot pH \quad \text{und} \quad K_w = [H][OH]$$

bestimmt. Für die Steigung wurde jeweils s = 59.158 mV festgelegt, was durch die Konstanz der pK_w-Werte und deren kleinen experimentellen Fehler (± 0.01) gerechtfertigt ist. Bei sämtlichen pH-Messungen wurde das an der Phasengrenze zwischen Meßlösung und Elektrolytbrücke auftretende Potential nach Henderson berücksichtigt. Die Berechnung erfolgt

mit Hilfe des Programms EICHU (vergleiche Anhang III).

Fehlerbetrachtungen[116]

pH: Aufgrund der durchgeführten Eichtitrationen beträgt der Fehler etwa ± 0.005 pH Einheiten. Die täglich durchgeführte Eichtitration ergibt für E_o etwa einen Fehler von ± 0.9 mV. Hieraus resultiert für die Titration ein minimaler Fehler von ± 0.015 pH-Einheiten.

pK_w: ± 0.01 (Erfahrungswert aus Eichtitration)

ml: Mit der Mettler Bürette DV 11 beträgt der maximale Fehler im zutitrierten Volumen etwa ± 0.2 %.

V_o: Der Fehler im Pipettieren der Lösung beträgt etwa 0.1 bis 0.4 %.

Titer der Lösung: Die Base wurde aus 0.1 M Kalilauge "Titrisol" der Firma Merck hergestellt. Der Fehler beträgt etwa 0.1 %, zusammengesetzt aus dem Fehler des Meßkolbens und der Titrisollösung. Die anderen Lösungen wurden mit gängigen Verfahren standaridisert, der Fehler beträgt etwa ± 0.2 %. Die zu titrierenden Lösungen wurden durch Einwiegen der Standardlösungen hergestellt, der Fehler beträgt etwa 0.1 %.

ANHANG III

Verwendete Rechenprogramme

Sämtliche Berechnungen der Komplexbildungskonstanten wurden am Rechenzentrum der Eidgenössisch Technischen Hochschule Zürich durchgeführt.

EICHU

Programm für die Berechnung von Eichtitrationen

EICHU berechnet pH_o bzw. E_o ($pH = pH_o + s \cdot \log [H]$; $E = E_o + s \cdot \log [H]$ aus den Meßpunkten in saurem Milieu und pK_w ($= - \log [H][OH]$) aus Meßdaten im alkalischen Bereich. Bei dieser zweiten Berechnung wird das erhaltene pH_o bzw. E_o verwendet. Das Diffusionspotential zwischen der flüssigen Phase, Der Brücke der Referenzelektrode und der Meßlösung wird jeweils berücksichtigt. Da die Lösungen die gleiche Ionenstärke aufweisen und nur einwertige Elektrolyten enthalten, wird das Diffusionspotential lediglich durch die Anwesenheit von H^+ und OH^- verursacht. Die Korrektur erfolgt nach der Gleichung von Henderson.

KONST[111]

Programm für die Berechnung von Stabilitätskonstanten

KONST erlaubt die Berechnung von Gleichgewichtskonstanten (Stabilitätskonstanten von Metallkomplexen sowie Protonierungs- oder Aciditätskonstanten) unter der Voraussetzung, daß im untersuchten System nur mononukleare Teilchen auftreten. Für jedes Meßwertpaar erhält man eine lineare Gleichung in den Unbekannten, welcher ein Gewicht zugeordnet wird. Dieses wird durch Anwendung des Fehlerfort-

pflanzungsgesetzes erhalten. Mit einer Ausgleichrechnung nach der Methode der kleinsten Quadrate erhält man neben den Unbekannten deren Standardabweichungen. Die Zuverlässigkeit der eingesetzten Gewichte wird mit Anwendung der χ^2 (Chi-quadrat)-Funktion geprüft. χ wird so normiert, daß $\chi = 1$ wird, wenn die Fehler in pH und $[OH]_t$ die folgenden Werte aufweisen:

$$S\ (pH) = 0.003$$

$$S\ ([OH]_t) = \text{Titer} \times 5 \cdot 10^{-5}$$

Ist $\chi > 1$, so sind die Fehler größer als angenommen. Es werden nur zufällige Fehler berücksichtigt. Aussage über die systematischen Fehler, die in der Regel deutlich größeres Gewicht haben, gibt nur die Durchführung mehrerer Titrationen bei verschiedenen Totalkonzentrationen.
Falls das untersuchte Puffergebiet unterhalb pH 3 auftritt, ist die Berücksichtigung des Phasengrenzpotentials zu empfehlen.

Verwendete Methode

Da die Gewichte w_i der einzelnen Fehlergleichungen auch eine Funktion der Unbekannten sind, ist ein Iterationsprozeß notwendig. Anfänglich werden alle $w_i = 1$ gesetzt, schließlich mit Hilfe erhaltenen Werte für die Unbekannten verbessert. Dies wird bis zur gewünschten Genauigkeit wiederholt. Die Koeffizienten der Fehlergleichungen stellen eine Matrix dar, deren Orthonormierung eine Dreiecksmatrix liefert. Aus dieser ergibt sich ein Gleichungssystem, das in einfacher Weise die Unbekannten liefert. Durch Inversion der Matrix der Normalgleichungen wird die Korrelationsmatrix erhalten, deren Elemente die Standardabweichungen der Unbekannten liefern.

TRENAU

Programm zur Berechnung von Austauschgleichgewichten

TRENAU erlaubt die Berechnung des Austauschgleichgewichtes

$$ML + A \rightleftharpoons MA + L \qquad \text{oder}$$

$$ML + A + M^{+} \rightleftharpoons MA + M^{+}L$$

zugrunde liegen die folgenden Gleichungen:

$$[H]_t = \sum k\alpha_k [H]^k [L] + \sum k\beta_k [H]^k [A] + \sum k\gamma_k [H]^k [ML] + \sum k\delta_k [H]^k [MA]$$

$$[L]_t = \sum \alpha_k [H]^k [L] + 0 + \sum \gamma_k [H]^k [ML] + 0$$

$$[A]_t = 0 + \sum \beta_k [H]^k [A] + 0 + \sum \delta_k [H]^k [MA]$$

$$[M]_t = 0 + 0 + \sum \gamma_k [H]^k [ML] + \sum \delta_k [H]^k [MA]$$

Die Koeffizienten A[k,v] der Unbekannten [L], [A], [ML] und [MA] werden aus den eingegebenen Daten berechnet und stellen die Elemente der Matrix A dar. Durch Matrixinversion werden die gesuchten Konzentrationen erhalten und die Konstante errechnet.

ANHANG IV

Berechnung von Bruttokomplexbildungskonstanten aus Messung der optischen Dichte in stark sauren Lösungen:

$$M = VO^{2+} \qquad L = HIDE, HDIP$$

die Ladungen werden der Übersichtlichkeit wegen weggelassen.

A: ohne Berücksichtigung der Komplexprotonierung:

Protonierung des Liganden

$$H_3L^{+} \rightleftharpoons L^{2-} + 3H^{+} \qquad \beta_{3H} = \frac{[H]^3[L]}{[H_3L]} \qquad (1)$$

$$H_3L \rightleftharpoons H_2L + H^{+} \qquad K_{3H} = \frac{[H][H_2L]}{[H_3L]} \qquad (2)$$

Komplexbildung

$$M^{2+} + 2L^{2-} \rightleftharpoons ML_2^{2-} \qquad \beta_2 = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2} \qquad (3)$$

Stoffbilanz

$$[L]_t = [H_3L] + [H_2L] + 2[ML_2] \qquad (4)$$

$$[M]_t = [M] + [ML_2] \qquad (5)$$

Extinktion

Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz gilt:

$$E = \varepsilon_M \cdot d\,[M] + \varepsilon_{ML_2}\, d\,[ML_2] \tag{6}$$

$$\Delta E =: E - \varepsilon_M \cdot d\,[M]_t = d(\varepsilon_{ML_2} - \varepsilon_M)[ML_2] \tag{7}$$

mit (1) ergibt sich aus (3) für β_2

$$\beta_2 = \frac{[ML_2][H]^6}{\beta_{3H}^2\,[H_3L]^2[M]} \tag{8}$$

aus (4) - (7) sind alle Konzentrationen in (8) bestimmbar, im einzelnen gilt:

aus (7) $$[ML_2] = \frac{\Delta E}{d(\varepsilon_{ML_2} - \varepsilon_M)} \tag{9}$$

aus (5) $$[M] = [M]_t - [ML_2] \overset{(9)}{=}$$

$$[M]_t - \frac{\Delta E}{d(\varepsilon_{ML_2} - \varepsilon_M)} \tag{10}$$

aus (4) und (2) $$[H_3L] = \frac{[L]_t - 2[ML_2]}{(1 + K_1/[H])} \overset{(9)}{=}$$

$$\frac{[L]_t - 2\Delta E / d(\varepsilon_{ML_2} - \varepsilon_M)}{1 + K_1/[H]} \tag{11}$$

und somit ist β_2 berechenbar.

B: mit Berücksichtigung der Komplexprotonierung

Komplexprotonierung

$$H_2ML_2 \rightleftharpoons ML_2^{2-} + 2H^+ \qquad \beta_{2,K} = \frac{[H]^2[ML_2]}{[H_2ML_2]} \qquad (12)$$

$$HML^- \rightleftharpoons ML_2^{2-} + H^+ \qquad \beta_{1,K} = \frac{[H][ML_2]}{[HML_2]} \qquad (13)$$

aus (5) ergibt sich (5)'

$$[M]_t = [M] + [ML_2] + [HML_2] + [H_2ML_2] \qquad (5)'$$

und unter der Annahme, daß $\varepsilon_{ML_2} = \varepsilon_{HML_2} = \varepsilon_{H_2ML_2}$
aus (6), (6)' und aus (7), (7)'

$$E = \varepsilon_M \cdot d[M] + \varepsilon_{ML_2}([ML_2] + [HML_2] + [H_2ML_2]) \qquad (6)'$$

$$\Delta E = (\varepsilon_{ML_2} - \varepsilon_M) \cdot d[ML_2]\ (1 + \frac{[H]}{\beta_{1,K}} + \frac{[H]^2}{\beta_{2,K}}) \qquad (7)'$$

hiermit ergibt sich für $[ML_2]$

$$[ML_2] = \frac{\Delta E}{(\varepsilon_{ML_2} - \varepsilon_M)d(1+[H]/\beta_{1,K} + [H]^2/\beta_{2,K})} \qquad (9)'$$

die Gleichungen (10) und (11) bleiben unverändert, und damit gilt für den Zusammenhang zwischen der Komplexbildungskonstanten mit Protonierung β_2' und ohne Protonierung β^2

$$\beta_2' = \beta_2 \cdot \frac{1}{1 + [H]/\beta_{1,K} + [H]^2/\beta_{2,K}} \qquad (14)$$

ANHANG V

Ligandenaustausch von VO(EDTA) mit den N-Hydroxyiminodicarbonsäuren L = HIDE 6 und HIDP 4

A) Berechnung der Austauschkonstanten

In Lösung liegen vorwiegend folgende Ionen vor: VOL_2^{2-}, L^{2-} (L = HIDE, HIDP), $VO(EDTA)^-$ und $HEDTA^{3-}$. Der Austausch ist daher folgendermaßen zu formulieren:

$$VOL_2^{2-} + HEDTA^{3-} \rightleftharpoons VO(EDTA)^- + 2L^{2-} + H^+$$

$$K_A = \frac{[VO(EDTA)][L]^2[H]}{[VOL_2][HEDTA]} \quad (1)$$

unter Vernachlässigung der Ionen, die zu weniger als 1 % in der Lösung vorliegen, ergibt die Stoffbilanz:

$$[VO]_t = [VOEDTA] + [VOL_2] \quad (2)$$

$$[L]_t = [L] + [HL] + 2[VOL_2] \quad (3)$$

$$[EDTA]_t = [HEDTA] + [H_2EDTA] + [VOEDTA] \quad (4)$$

die Berücksichtigung der Protonierung der Liganden

$$HL^- \rightleftharpoons H^+ + L^{2-} \qquad K_{1,L} = \frac{[H][L]}{[HL]} = \quad (5)$$

$10^{-5.04}$ (HIDE) und $10^{-5.65}$ (HIDP).

$$H_2EDTA^{2-} \rightleftharpoons H^+ + HEDTA^{3-} \qquad K_{5,EDTA} =$$

$$\frac{[H][HEDTA]}{[H_2EDTA]} = 10^{-6.11} \text{ (Lit. 93)} \quad (6)$$

liefert:

$$[L]_t = [L]\left(1 + \frac{[H]}{K_{1,L}}\right) + 2\,[VOL_2] \qquad (3)'$$

$$[EDTA]_t = [HEDTA]\left(1 + \frac{[H]}{K_{5,EDTA}}\right) + [VOEDTA] \qquad (4)'$$

aus den UV-Spektren bei pH = 7 folgt:

$$[VOEDTA] \leqq 0.05\,[VO]_t \qquad (7)$$

$$[VOL_2] \geqq 0.95\,[VO]_t \qquad (8)$$

mit den vorgegebenen Totalkonzentration:

$[VO]_t$ = 5 mM; $[EDTA]_t$ = 10 mM; $[L]_t$ = 15 mM und

$[H] = 10^{-7}$

folgt unter Berücksichtigung von (3)' und (4)' für K_A

$K_A \leqq 1.80 \times 10^{-11}$ mol^2/l^2 (HIDE) und 1.69×10^{-11} mol^2/l^2 (HIDP)

B) Berechnung der Bruttokomplexbildungskonstanten β_2 für VOL_2 (L = HIDE, HIDP)

Eine Umformung von (1) liefert

$$K_A = \frac{[VOEDTA]}{[HEDTA][VO]} \cdot \frac{[VO][L]^2}{[VOL_2]}\,[H] \qquad (1)'$$

Berücksichtigung der Protonierungsreaktion:

$$HEDTA^{3-} \rightleftharpoons EDTA^{4-} + H^+$$

$$K_{6,EDTA} = \frac{[H][EDTA]}{[HEDTA]} = 10^{-10.17} \text{ (Lit.93)(9)}$$

und einsetzen in 1' liefert

$$K_A = K_{VOEDTA} \cdot K_{6,EDTA} \cdot \frac{1}{\beta_2} \qquad (1)''$$

mit $K_{VOEDTA} = [VOEDTA]/[VO][EDTA] = 10^{+18.77}$ (Lit. 134) ergibt sich mit Hilfe von K_A aus Teil A:

$$\beta_2 = \frac{K_{VOEDTA} \; K_{6,EDTA}}{K_A} \geqslant 10^{19.34} \text{ (HIDE) und}$$

$$10^{19.37} \text{ (HIDP).}$$

12. ZUSAMMENFASSUNG

Amavadin, ein Naturstoff aus dem Fliegenpilz Amanita muscaria, ist ein 1:2-Komplex von Vanadium(IV) mit zwei N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionatliganden. Der Komplexligand besitzt zwei identisch substituierte asymmetrische Kohlenstoffatome. Durch Behandlung mit Zink in Essigsäure erfolgt Abspaltung und Reduktion der Liganden zu 2,2'-Iminodipropionsäure unter Erhalt der Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome. Die Konfigurationszuordnung der 2,2'-Iminodipropionsäure durch gaschromatographische Enantiomerentrennung nach der Derivatisierung mit Isopropylisocyanat und der Vergleich mit synthetischen Proben definierter Konfiguration zeigt, daß die Liganden im natürlichen Komplex die L-(2S,2'S)-Konfiguration besitzen.

Die Synthese von N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure gelingt nicht durch Oxidation der entsprechenden Aminodicarbonsäure. Eine Synthese durch Dialkylierung von Hydroxylamin gelingt nur mit 2-Brompropionsäure als Alkylierungsmittel. Die Optimierung der Reaktion durch systematische Variation der Reaktionsbedingungen und Bestimmung der Produktkonzentrationen mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie ermöglicht die Darstellung von N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure in hoher Reinheit und in guten Ausbeuten. Der unsubstituierte Stammkörper N-Hydroxyiminodiessigsäure wird durch analoge Umsetzung von Hydroxylamin mit Bromessigsäure erhalten.

Die Aufklärung und Kontrolle der Stereochemie bei der Synthese optisch aktiver N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure erfolgt durch Gaschromatographie an Chirasil-Val als stationäre Phase. Die gaschromatographische Enantiomerentrennung von 2- und 3-Halogencarbonsäure-N-alkylamiden erlaubt eine Bestimmung der optischen Reinheit von 2- und

3-Halogencarbonsäuren. Wegen der auftretenden Razemisierung ist für die Darstellung der Amide die Kupplung der Säuren mit Aminen in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid der Reaktion mit Isocyanaten vorzuziehen. Gaschromatographische Enantiomerentrennung der N-Hydroxy-2,2'-iminodicarbonsäure ist nach der Veresterung der Carboxylgruppen mit methanolischer Salzsäure möglich. Reduktion der N-Hydroxyverbindung zu 2,2'-Iminodicarbonsäure und gaschromatographische Enantiomerentrennung dieser Substanz ermöglicht die Zuordnung der Konfiguration des synthetischen Produkts. L-2-Brompropionsäure, dargestellt aus L-Alanin durch Reaktion mit Kaliumnitrit/Bromwasserstoffsäure, enthält etwa 5 bis 6 % des D-Antipoden. Die Umsetzung mit Hydroxylamin ergibt unter Inversion der Konfiguration am C-Atom 2 der Säure D-(2R,2'R)-N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure. Der optisch aktive Komplexligand enthält etwa 9 % der Mesoform und weniger als 0.5 % des L-(2S,2'S)-Antipoden. Die Abtrennung der Mesoform ist durch präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie möglich.

N-Hydroxyiminodiessigsäure und N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure sowie die strukturanalogen Amine Iminodiessigsäure und 2,2'-Iminodipropionsäure sind gute Komplexbildner. Potentiometrische Bestimmung der Komplexbildungskonstanten zeigt, daß mit den Metallionen Ca^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+} und Cd^{2+} die Komplexe der Aminodicarbonsäuren stabiler sind, als die der strukturanalogen N-hydroxylierten Verbindungen. Das Verhalten gegenüber dem Vanadylkation VO^{2+} ist umgekehrt. Die N-Hydroxyiminodicarbonsäuren bilden außergewöhnlich stabile 1:2-Komplexe mit dem Vanadylkation. Die spektrophotometrische Verfolgung des Komplexzerfalls in stark sauren Lösungen und der Ligandaustausch mit Ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure ergibt für die Bruttokomplexbildungskonstante β_2 Werte von $10^{21.9}$ (N-Hy-

droxyiminodiessigsäure) und $10^{23.0}$ (N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure). Die strukturanalogen Aminodicarbonsäuren bilden nur relativ schwache 1:1-Komplexe mit dem Vanadylkation.

Die außergewöhnliche Stabilität und die ausschließliche Bildung der 1:2-Vanadylkomplexe mit den N-Hydroxyiminodicarbonsäuren zeigt, daß eine Beteiligung der N-Hydroxygruppen bei der Komplexierung auftritt. Als Möglichkeiten sind hierfür denkbar: a) Ausbildung starker Wasserstoffbrücken, ausgehend von der N-Hydroxygruppe zum Vanadylsauerstoff oder b) Deprotonierung der Hydroxyaminogruppe und "side-on"-Koordination des Hydroxylamido(-I)liganden unter gleichzeitiger Abspaltung des Vanadylsauerstoffatoms. Eine Röntgenstrukturanalyse ist aufgrund der außerordentlich schlechten Kristallisierbarkeit der Komplexe nicht möglich. Eine sorgfältige Analyse der Infrarot-, Elektronenspinresonanz- und Elektronenkern-Doppelresonanzspektren deutet auf eine Abspaltung des Vanadylsauerstoffatoms und "side-on"-Koordination der Hydroxylamidoliganden hin, jedoch kann auch eine Stabilisierung durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen nicht ausgeschlossen werden.

Die Komplexbildungskonstanten weiterer Hydroxyaminomono- und -dicarbonsäuren mit den Metallen Cu^{2+}, Ni^{2+} und dem Vanadylion VO^{2+} werden bestimmt. N-Hydroxyglycin, N-Hydroxy-N-methylglycin und N-Hydroxyasparaginsäure zeigen ebenfalls eine Selektivität für das Vanadylkation, die jedoch für N-Hydroxyasparaginsäure nur sehr schwach ausgeprägt ist. Keiner der untersuchten Vanadylkomplexe ist von vergleichbarer Stabilität wie die N-Hydroxyiminodiacetat- und N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionatkomplexe. Aminooxyessigsäure zeigt keine Selektivität gegenüber dem Vanadylkation.

In Amanita regalis und Amanita velatipes, weiteren Pilzen der Gattung Amanita, treten hohe Konzentrationen von Vanadium auf. Elektronenspinresonanz und die mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß mindestens ein Teil des vorhandenen Vanadiums ebenfalls als Amavadin vorliegt.

LEBENSLAUF

Eckhard Michael Koch

17.02.1957	geboren in Reutlingen.
	Vater: Erich Karl Koch, Technischer Lehrer
	Mutter: Liselotte Koch, geb. Kämmerle
1964 - 1967	Grundschule in Reutlingen
1967 - 1976	Albert-Einstein Gymnasium in Reutlingen
10.6.1976	Reifeprüfung
Juli 1976 bis	Wehrdienst bei 4./Nachschubbataillon
September 1977	SW 220 in Günzburg bei Ulm
März 1984	Ernennung zum Leutnant d.R.
Oktober 1977 bis	Studium der Chemie an der Eberhard-
Oktober 1983	Karls-Universität Tübingen
März 1980	Vordiplom
Dezember 1983	Mündliche Hauptdiplomprüfung
Januar 1983 bis	Diplom-Arbeit bei Herrn Prof. Dr. E.
September 1983	Bayer: "Untersuchungen zur Synthese von N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure"
31.10.1983	Diplom Chemie
November 1983 bis	Experimenteller Teil der Dissertation
September 1986	"Untersuchungen über Amavadin, den Vanadiumkomplex des Fliegenpilzes" am Institut für Organische Chemie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Bayer
März 1984 bis	Stipendiat der Herrmann Schlosser-
März 1986	Stiftung, Frankfurt
seit April 1986	Assistent im Organisch-chemischen Praktikum für Diplom-Chemiker
30.8.1985	Eheschließung mit Dr. Monika Koch, geb. Temmel, Ärztin

Meine akademischen Lehrer waren Frau Professor S. Kemmler-Sack sowie die Herren Professoren und Dozenten:

E. Bayer, W. Braun, G. Gauglitz, F. Gönnenwein, G. Häfelinger, H.-P. Hagenmaier, M. Hanack, V. Hoffmann, G. Jung, D. Krug, U. Kunze, E. Lindner, I.-P. Lorenz, H. Mauser, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann, G. Pausewang, A. Rieker, W. Rundel, F.F. Seelig, H. Stegmann, J. Strähle, H. Suhr, W. Voelter, W. Zeil.